

**Darstellung von basisch alkylierten 4-Dialkylamino-
und N-substituierten 6-Amino-5.8-dimethoxy-chinolinen,
7-Amino-5.8-dimethoxy-chinolinen sowie
6.8-Diamino-chinolinen**

von
Heinz-Rüdiger Seidel
aus
Königsberg/Pr.

1973 # 253

**Darstellung von basisch alkylierten 4-Dialkylamino-
und N-substituierten 6-Amino-5.8-dimethoxy-chinolinen,
7-Amino-5.8-dimethoxy-chinolinen sowie
6.8-Diamino-chinolinen**

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt

von

Heinz-Rüdiger Seidel

aus

Königsberg/Pr.

Als Dissertation genehmigt
von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 16. Mai 1973

Dekan : Universitätsprofessor Dr. W. Heumann

Berichterstatter : Universitätsprofessor Dr. O. Dann

Berichterstatter : Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 1969 bis September 1972 im Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. D a n n, der die Anregung zu dieser Arbeit gab, danke ich herzlich für seine fördernde Unterstützung und das mir stets entgegengebrachte Verständnis.

Für zahlreiche, wertvolle Ratschläge danke ich auch Herrn Universitätsdozent Dr. P. N i c k e l.

INHALTSVERZEICHNIS

<u>Zusammenfassung</u>	1	
 <u>THEORETISCHER TEIL</u>		
 A. <u>Konstitution und Wirksamkeit bei plasmodiziden</u>		
<u>Chinolin - Verbindungen</u>	3	
1. Einleitung	3	
2. Bisherige Arbeiten über malaria wirksame 6-Amino- chinoline	4	
3. Bekannter Einfluß von Substituenten auf die biologische Aktivität von basisch alkylierten 6-Amino-chinolin .	6	
4. Die Schönhöfersche Chinon-Hypothese	6	
5. Beiträge zur Theorie über die Wirkungsweise malaria- wirksamer 6-Amino-chinoline	7	
6. Neue basisch alkylierte Amino-chinoline	9	
6.1. 6-Amino-4-dialkylamino-5.8-dimethoxy-chinoline	9	
6.2. Bisalkylierte 6.8-Diamino-chinoline	11	
6.3. 6-Amino-8-acetamino-chinoline	12	
6.4. 7-Amino-5.8-dimethoxy-chinoline	13	
6.5. Basisch alkylierte 6-Amino-chinoline mit tertiärer 6-Amino - Gruppe	14	
7. Oxydierbarkeit basisch alkylierter Amino-chinoline durch Kaliumhexacyanoferrat (III)	17	
8. 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäuren und deren Ester ..	21	
 B. <u>Chemisch-theoretischer Teil</u>		23
Formelschema 1	24	
Formelschema 2	26	
Formelschema 3	29	
Formelschema 4	32	
Formelschema 5	37	
Formelschema 6	44	

1.	6-Amino-chinolin-Verbindungen	23
1. 1.	4-Dialkylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinoline ,	23
1. 1. 1.	Einführung der Dialkylaminogruppe	23
1. 1. 2.	Nitrierung zu 6-Nitro-chinolinen	23
1. 1. 3.	Hydrierung zu 6-Amino-chinolinen	25
1. 2.	2, 4-Dimethyl-chinolin-Verbindungen	25
1. 2. 1.	Ringschluß zu 2, 4-Dimethyl-chinolinen	25
1. 2. 2.	6, 8-Dinitro-2, 4-dimethyl-chinoline	27
1. 2. 3.	6, 8-Diamino-2, 4-dimethyl-chinoline	28
1. 2. 4.	6-Nitro-8-amino-2, 4-dimethyl-chinoline	28
2.	7-Amino-chinolin-Verbindungen	31
2. 1.	7-Amino-5, 8-dimethoxy-2, 4-dimethyl-chinolin	31
2. 2.	7-Amino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinoline mit Chlor- und Methoxy-Substitution in 4-Stellung	33
3.	Einführung der basischen Seitenkette	35
4.	Basisch alkylierte 6-Amino-chinoline mit tertiärer 6-Amino-Gruppe	36
5.	4-Hydroxy-5, 8-dimethoxy-chinolin-3-carbonsäure- äthylester und daraus hergestellte Verbindungen	43

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben	47
1. <u>Basisch alkylierte 6-Amino-4-dialkylamino-chinoline</u>	51
4-Dimethylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (2a)	51
6-Nitro-4-dimethylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (3a)	52
6-Amino-4-dimethylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl- chinolin (4a)	52
4-Dimethylamino-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)- 5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (5a)	53
4-Diäthylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (2b)	54

6-Nitro-4-diäthylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (3b) ..	55
6-Amino-4-diäthylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (4b) .	56
4-Diäthylamino-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)- 5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (5b)	56
4-Dipropylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (2c)	58
6-Nitro-4-dipropylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (3c)	58
6-Amino-4-dipropylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (4c)	59
4-Dipropylamino-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)- 5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (5c)	60
4-Dibutylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (2d)	61
6-Nitro-4-dibutylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (3d) ..	62
6-Amino-4-dibutylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (4d) .	63
4-Dibutylamino-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)- 5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (5d)	63
4-(4-Methyl-piperazino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (2e) .	64
6-Nitro-4-(4-methyl-piperazino)-5,8-dimethoxy-2-methyl- chinolin (3e)	65
6-Amino-4-(4-Methyl-piperazino)-5,8-dimethoxy-2-methyl- chinolin (4e)	66
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-4-(4-methyl-pipera- zino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (5e)	66
4-Äthylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (2f)	67
6-Nitro-4-äthylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (3f) ...	68
6-Amino-4-äthylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (4f) ..	69
Versuch der Darstellung von 4-Äthylamino-6-(4-diäthylamino- 1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (5f) ..	69
 2. <u>Basisch alkylierte 6,8-Diamino-chinoline</u>	71
2-Anilino-penten-(2)-on-(4) (7)	71
2,4-Dimethyl-chinolin (8a)	71
6- und 8-Nitro-2,4-dimethyl-chinolin (10a)	72
6,8-Dinitro-2,4-dimethyl-chinolin (11a)	73
6,8-Diamino-2,4-dimethyl-chinolin (12a)	73
6,8-Bis(2-diäthylamino-äthylamino)-2,4-dimethyl-chinolin (13)	74

6. 8-Bis (4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-2, 4-dimethyl-chinolin (14a)	75
5-Methoxy-2, 4-dimethyl-chinolin (8b)	76
6- und 8-Nitro-5-methoxy-2, 4-dimethyl-chinolin (10b)	77
6, 8-Dinitro-5-methoxy-2, 4-dimethyl-chinolin (11b) und	
6, 8-Dinitro-5-hydroxy-2, 4-dimethyl-chinolin (15)	77
6, 8-Diamino-5-methoxy-2, 4-dimethyl-chinolin (12b)	78
6, 8-Diacetylamino-5-methoxy-2, 4-dimethyl-chinolin (16)	79
6. 8-Bis (4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5-methoxy-2, 4-dimethyl-chinolin (14b)	80
 3. <u>Basisch alkylierte 6-Amino-8-acetamino-chinoline</u>	82
6-Nitro-8-amino-2, 4-dimethyl-chinolin (17a)	82
6-Nitro-8-acetamino-2, 4-dimethyl-chinolin (18a)	83
6-Amino-8-acetamino-2, 4-dimethyl-chinolin (19a)	83
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-acetamino-2, 4-dimethyl-chinolin (20a)	84
Versuch der Darstellung von 8-Amino-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-2, 4-dimethyl-chinolin (21a)	85
8-Chlor-6-nitro-2, 4-dimethyl-chinolin (22a)	86
6-Amino-2, 4-dimethyl-chinolin (23)	87
6-Nitro-8-amino-5-methoxy-2, 4-dimethyl-chinolin (17b)	87
6-Nitro-8-acetamino-5-methoxy-2, 4-dimethyl-chinolin (18b) .	88
6-Amino-8-acetamino-5-methoxy-2, 4-dimethyl-chinolin (19b) .	89
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-acetamino-5-methoxy-2, 4-dimethyl-chinolin (20b)	89
Versuch der Darstellung von 8-Amino-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5-methoxy-2, 4-dimethyl-chinolin (21b) ...	91
8-Chlor-6-nitro-5-methoxy-2, 4-dimethyl-chinolin (22b)	91
 4. <u>Basisch alkylierte 7-Amino-chinoline</u>	
1, 3-Bis [penten-(2)-on-(4)-yl-(2)-amino] -2, 5-dimethoxy-benzol (26)	93
7-Amino-5, 8-dimethoxy-2, 4-dimethyl-chinolin (27)	94

7-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (38c)	94
3-Nitro-2,5-dimethoxy-anilin (28)	96
3-(3-Nitro-2,5-dimethoxy-anilino)-crotonsäure-äthylester (29)	96
7-Nitro-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (30)	97
7-Nitro-4,5,8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (31a)	97
4-Chlor-7-nitro-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (31b)	98
4-Chlor-7-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (32)	98
4-Chlor-7-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (38b)	99
2,5-Dimethoxy-3-nitro-acetanilid (33)	101
3-(3-Acetamino-2,5-dimethoxy-anilino)-crotonsäure-äthylester (34)	101
7-Acetamino-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (35)	102
7-Acetamino-4,5,8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (36)	103
7-Amino-4,5,8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (37)	104
7-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-4,5,8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (38a)	105
5. <u>Basisch alkylierte 6-Amino-chinoline mit tertiärer</u>	
6-Amino-Gruppe	107
6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butyl-acetamino)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (40)	107
6-[N-(4-Diäthylamino-1-methyl-butyl)-N-äthylamino]-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (41)	108
6. <u>4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäure-äthylester</u>	
<u>und daraus hergestellte Verbindungen</u>	110
(2,5-Dimethoxy-anilino)-methylen-malonsäure-diäthylester (43a)	110
4-Hydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester (44a)	110
4-Hydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3) (45a)	111

(3-Nitro-2, 5-dimethoxy-anilino)-methylen-malonsäure- diäthylester (43b)	112
7-Nitro-4-hydroxy-5, 8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3)- äthylester (44b)	112
7-Nitro-4-hydroxy-5, 8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3) (45b)	113
(4-Chlor-2, 5-dimethoxy-anilino)-methylen-malonsäure- diäthylester (43c)	113
6-Chlor-4-hydroxy-5, 8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3)- äthylester (44c)	114
6-Chlor-4-hydroxy-5, 8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3) (45c)	114

Literaturverzeichnis	116
----------------------------	-----

Lebenslauf

ooOoo

ZUSAMMENFASSUNG

Die Umsetzung von 4-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin mit Dimethylamin, Diäthylamin, Dipropylamin, Dibutylamin sowie N-Methyl-piperazin ergab die entsprechenden 4-Dialkylamino-chinoline, die nach Nitrierung zu den 6-Amino-4-dialkylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolinen reduziert wurden. Mit Äthylamin wurde 6-Amino-4-äthylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin erhalten.

2,4-Dimethyl-chinolin und 5-Methoxy-2,4-dimethyl-chinolin, das durch Enthalogenieierung der entsprechenden 8-Chlor-Verbindung gewonnen wurde, wurden zu 6,8-Dinitro-2,4-dimethyl-chinolinen dinitriert und katalytisch zu 6,8-Diamino-Verbindungen reduziert. Die partielle Reduktion mit Zinn(II)-chlorid führte zu 6-Nitro-8-amino-2,4-dimethyl-chinolinen. Sie wurden acetyliert und zu 6-Amino-8-acetamino-2,4-dimethyl-chinolinen reduziert.

1,3-Diamino-2,5-dimethoxy-benzol wurde mit Acetylaceton kondensiert. Der anschließende Ringschluß nach A. C o m b e s ergab 7-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin. 7-Nitro-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin wurde mit Phosphoroxychlorid zum 4-Chlor-Derivat umgesetzt und zur 7-Amino-chinolin-Verbindung reduziert. 7-Amino-4,5,8-trimethoxy-2-methyl-chinolin wurde aus 7-Acetamino-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin durch Methylierung mit Dimethylsulfat und Entacetylierung gewonnen.

Die genannten Amino-chinolin-Verbindungen wurden mit 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan zu den entsprechenden Schiffischen Basen umgesetzt, die katalytisch oder mit Natriumborhydrid zu 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-4-dialkylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolinen, 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-acetamino-2,4-dimethyl-chinolinen,

6.8-Bis (4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-2.4-dimethyl-chinolinen und 7-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolinen reduziert wurden. Mit 2-Diäthylamino-äthylchlorid-hydrochlorid in Phenol wurde 6.8-Bis (2-diäthylamino-äthylamino)-2.4-dimethyl-chinolin hergestellt.

Durch Acetylierung wurde aus 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-2.4-dimethyl-chinolin das N-Acetyl-Derivat erhalten; es wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zur entsprechenden N-Äthyl-Verbindung reduziert.

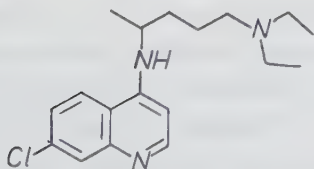
2.5-Dimethoxy-anilin, 3-Nitro-2.5-dimethoxy-anilin und 4-Chlor-2.5-dimethoxy-anilin wurden mit Äthoxymethylen-malonsäure-diäthylester zu den entsprechend substituierten Anilinomethylen-malonestern kondensiert. Durch Ringschluß nach M. Conrad und L. Limpach erhielt man 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäureester, durch anschließende Verseifung 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäuren.

THEORETISCHER TEIL

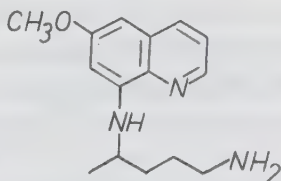
A. Konstitution und Wirksamkeit bei plasmodiziden Chinolin-Verbindungen

1. Einleitung

Die Malaria stellt auch heute trotz umfangreicher und gezielter, von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) unterstützter Bekämpfungsmaßnahmen ^{94, 95a)} die am weitesten verbreitete menschliche Infektionskrankheit mit jährlich etwa 2 000 000 Todesfällen dar ²¹⁾. Mit der Entwicklung des Resochin ^R, 7-Chlor-4-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-chinolin und des Primaquine ^R, 8-(4-Amino-1-methyl-butylamino)-6-methoxy-chinolin, schien das Problem der Chemotherapie der Malaria gelöst ⁴²⁾, da diese beiden Verbindungen, Vertreter der intensiv bearbeiteten 4- und 8-Amino-chinoline, Arzneimittel gegen die exoerythrocytären und auch gegen die erythrocytären Formen der Malariaparasiten darstellen.



Resochin ^R



Primaquine ^R

Das Auftreten resistenter Stämme ⁶⁴⁾ von *Plasmodium falciparum*, dem Erreger der Malaria tropica, in Südamerika sowie Südostasien gegen die gebräuchlichen Malariamittel, insbesondere gegen Resochin, das als Mittel der Wahl zur Behandlung des akuten Fieberanfalls gilt ^{43, 74)}, zwang zur dringenden Suche nach neuen malariawirksamen Substanzen ⁹⁰⁾.

Nach den bisherigen Untersuchungen scheinen basisch alkylierte 6-Amino-chinoline die chemotherapeutischen Eigenschaften der 4- und 8-Amino-chinoline in sich zu vereinigen ²⁵⁾. Da einzelne Vertreter dieser Verbindungs-klasse auch gegen einen Resochin-resistenten *P. berghei* -Stamm bei der Maus wirksam sind ²⁵⁾, wurden zur weiteren Vervollständigung der Kenntnis über Struktur-Wirkungs-Beziehungen neue, in dieser Arbeit erstmals beschriebene, basisch alkylierte Amino-chinoline synthetisiert.

2. Bisherige Arbeiten über malariawirksame 6-Amino-chinoline

Das erste basisch alkylierte 6-Amino-chinolin, ein isomeres 8-Amino-chinolin, wurde im Jahre 1931 von E. Fournneau ²⁷⁾ auf Malaria-wirksamkeit untersucht. Weitere 6-Amino-chinoline sind von F. Schönhöfer ⁷⁶⁾ (Verb. I Tab. 1) und bei F.Y. Wiselogle ⁹⁶⁾ im Rahmen des amerikanischen Malariaprogramms während des 2. Weltkrieges beschrieben. Wegen ihrer geringen Wirksamkeit wurden die Untersuchungen in dieser Verbindungsklasse zunächst nicht fortgesetzt. Mit der Einführung einer Methoxygruppe in die 5-Stellung von I gelangten F. Schönhöfer und W. Schulemann ⁷⁸⁾ erstmals zu einer wirksamen, aber auch bei Mäusen besonders toxischen 6-Amino-chinolin-Verbindung (Verb. II). Durch Einführung einer Methylgruppe in 2-Stellung (Verb. III) konnte die Wirksamkeit noch gesteigert werden. Gleichzeitig nahm die Verträglichkeit zu, so daß es aussichtsreich erschien, durch Änderung des Substitutions-musters noch günstigere Verbindungen zu erhalten. Von P. Nickel ⁵⁶⁾ wurde zusätzlich eine Methylgruppe (Verb. IV), von H. Barnickel ⁵⁾

eine Methoxygruppe (Verb. V) in 4-Stellung eingeführt.

Tabelle 1

	R	R'	R''
I	H	H	H
II	H	H	OCH ₃
III	CH ₃	H	OCH ₃
IV	CH ₃	CH ₃	OCH ₃
V	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃

Beide Verbindungen zeichnen sich gegenüber ihren Vorgängern durch wesentlich erhöhte Wirksamkeit und herabgesetzte, akute Toxizität bei Mäusen aus ²⁵⁾. Verb. IV ist bei einem gegen Resochin resistenten *P. berghei* - Stamm wirksam ²⁵⁾.

In Fortsetzung der Schönhöferschen Arbeiten führten in den folgenden Jahren L. Schrimpl ⁷⁹⁾, L. Preißinger ⁶⁸⁾ und E.F. Elslager ²⁴⁾ Änderungen in der basischen Seitenkette, P. Nickel ⁵⁶⁾, H. Barnickel ⁵⁾, L. Preißinger ⁶⁸⁾ und R. Zimmermann ⁹⁹⁾ Variationen in der Substitution des Pyridinringes sowie W.-R. Hölzel ³⁴⁾ und H. Hettche ³³⁾ Änderungen des Substitutionsmusters in 5- und 8-Stellung durch. U. Münch ⁵⁵⁾ arbeitete eine fluorometrische Bestimmungsmethode malariawirksamer Amino-chinoline nach Extraktion aus biologischem Material und dünnschichtchromatographischer Trennung aus, während H. Paulus ⁶³⁾ Blutspiegelkurven mit Hilfe der Gaschromatographie bestimmte.

3. Bekannter Einfluß von Substituenten auf die biologische Aktivität von basisch alkylierten 6-Amino-chinolin

Um eine optimale Wirksamkeit zu erreichen, müssen die basisch alkylierten 6-Amino-chinoline im Chinolinring mit bestimmten Substituenten versehen sein. Wie bei den 4- und 8-Amino-chinolinen hängt der Einfluß auf die biologische Aktivität davon ab, ob der Substituent in den Pyridin- oder Benzolring eintritt ⁵⁾. Aus den bisherigen Arbeiten geht hervor, daß die beachtliche Wirksamkeit der 6-Amino-chinoline durch Einführung von Methoxy-Substituenten in den Benzolring erzielt wird. Damit ist gleichzeitig eine Erhöhung der Giftigkeit verbunden ⁵⁶⁾. Die Substitution des Pyridinrings mit Methoxy- oder Alkylgruppen, die bei den 4-Amino-chinolinen zu einem starken Wirkungsverlust führt ⁹⁶⁾, vermindert bei 6-Amino-chinolin die Toxizität, ohne die Wirksamkeit nennenswert zu beeinflussen ^{25, 56)}. In 7-Stellung substituierte 6-Amino-chinoline zeigen keine Wirkung ^{5, 63)}.

Ähnliche Substituenteneinflüsse sind bei den 8-Amino-chinolin zu beobachten ^{76, 56, 5, 68)}. Ein Vergleich beider Verbindungsklassen offenbart ihre nahe Verwandtschaft.

4. Die Schönhöfersche Chinon-Hypothese

Bei den zahlreichen, unter F. S c h ö n h ö f e r bis 1945 durchgeführten Untersuchungen über malariewirksame Chinoline war nur bei basisch alkylierten 4-, 8- und vereinzelt auch bei 6-Amino-chinolin eine Wirksamkeit gegen *P. cathemerium* am Kanarienvogel festgestellt worden ⁷⁶⁾. Aus diesen Beobachtungen folgerte F. S c h ö n h ö f e r ^{76, 77)}, daß für eine Wirkung gegen Malaria die Ausbildung einer o- oder p-chinoiden Struktur zwischen Chinolinringstickstoff und ringständiger Aminogruppe maßgeblich ist, daß also nur solche Amino-chinoline eine Wirkung entfalten, deren

substituierte sekundäre Aminogruppe in ortho- oder para-Stellung zum Chinolinstickstoff steht, und die zudem nicht trisubstituiert sein darf. Bei den 4-Amino-chinolinen bleibt die chinoide Struktur zwischen Ringstickstoff und Aminogruppe auf den Pyridinring beschränkt; sie liegt auf Grund der bekannten Tautomerie zwischen 4-Amino-chinolin und 4-Imino-chinolon stets vor. Bei den 8- und 6-Amino-chinolinen wird die chinoide Struktur nur nach Oxidation erreicht. In den Chinolin-chinonen sah F. Schönhöfer die für die Malariawirksamkeit in vivo verantwortlichen Metaboliten.

Diese Arbeitshypothese bewährte sich bei der Suche nach neuen Arzneimitteln gegen Malaria ^{76, 21)}. Sie konnte in der Reihe der 8-Amino-chinoline durch Auffinden des 5.6-Chinolin-chinons des Plasmochin ^{37, 38)} und des Pentaquine ⁸³⁾ sowie durch vergleichende in vitro-Versuche mit synthetisierten Chinolin-chinonen gestützt werden ^{20, 31)}.

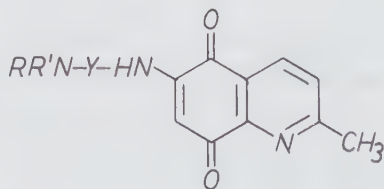
5. Beiträge zur Theorie über die Wirkungsweise malariawirksamer 6-Amino-chinoline

Bei malariawirksamen 8-Amino-6-methoxy-chinolinen stellte G.R. Coatsney ^{17a)} fest, daß die Wirksamkeit gegen *P. gallinaceum* im Hühnchen nach Chlor- oder Methyl-substitution in 5-Stellung sowie bei Ersatz der Methoxygruppe durch beide Substituenten stark abnahm. K.C. Blanchard ⁷⁾ vermutete, daß ein Substituent in 5-Stellung die Wirksamkeit herabsetzt oder aufhebt, wenn er eine Chinonbildung in vivo erschwert oder verhindert. Diese Beobachtungen übertrug W.-R. Hölzel ³⁴⁾ auf die 6-Amino-chinoline. Er hoffte, durch Substitution der 5- oder 8-Stellung mit der Methyl-, Acetaminogruppe oder Chlor eine mögliche Oxidation im Organismus zum 5.8-Chinolin-chinon zu erschweren oder ganz zu unterbinden. Es zeigte sich, daß übereinstimmend mit dieser Vorstellung die Wirksamkeit verringert oder zunichte gemacht wurde.

Mit der Bestimmung von Blutspiegelkurven verschiedener 6-Amino-chinoline konnte H. Paulus⁶³⁾ diese Annahme weiter untermauern. Bei Vergleich der erhaltenen Blutspiegelkurven der Amino-chinoline mit ihrer chemischen Struktur stellte er einen direkten Zusammenhang zwischen dem Abfall des Blutspiegels und einer möglichen Entstehung eines 5,6-Chinolin-chinons im Organismus fest. Aus seinen Untersuchungen zog er den Schluß, daß die Wirksamkeit basisch alkylierter 6-Amino-chinoline gegen Malaria an die Möglichkeit der Ausbildung einer 5,6-o-chinoiden sowie einer 5,8-p-chinoiden Struktur geknüpft sei, wobei die 7-Stellung nicht substituiert sein dürfe.

W.-R. Hölzel³⁷⁾ und H. Paulus⁶³⁾ bestätigen damit die Schönhöfersche Chinon-Hypothese auch für die Reihe der 6-Amino-chinoline.

Da sich die Verbindung 6-(3-Diäthylamino-propylamino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin, die sich von der Verbindung III nur durch ihre Seitenkette unterscheidet, als wirksam bei bestimmten, gegen Cycloguanil und DDS (4,4'-Diamino-diphenylsulfon) resistenten Stämmen von *P. berghei* erwies und eine nur wenig schwächere Wirkung gegen Resochin-resistente Stämme zeigte, folgerte E.F. Elslager²⁴⁾ für basisch alkylierte 6-Amino-chinoline einen anderen Wirkungsmechanismus als für 4-Amino-chinoline. Er postulierte in Analogie zu den 8-Amino-chinolininen und in Einklang mit der Schönhöfer - Theorie als wirksamen Metaboliten ein 5,8-Chinolin-chinon.



Denselben Metaboliten als eigentliche Wirkform der 6-Amino-chinoline hatte P. Nickel⁵⁶⁾ unabhängig davon angenommen.

Y. T. Pratt und N. L. Drake⁶⁷⁾ synthetisierten basisch alkylierte 6-Amino-5,8-chinolin-chinone. K. Folkers²⁶⁾ und Mitarbeiter konnten in jüngster Zeit zeigen, daß malariawirksame 6-Alkylamino-5,8-chinolin-chinone in vitro das Coenzym Q-System hemmen.

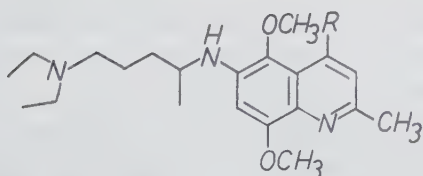
6. Neue basisch alkylierte Amino-chinoline

(Abb. 1)

6.1. 6-Amino-4-dialkylamino-5,8-dimethoxy-chinoline

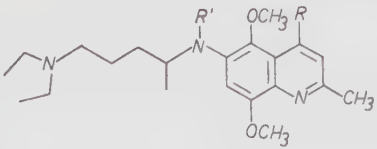
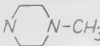
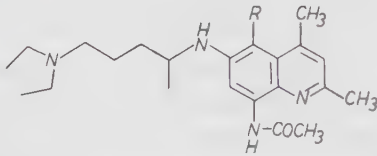
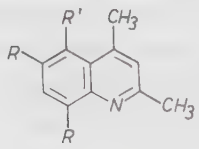
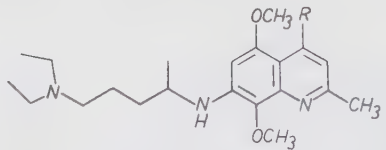
Durch Einführung einer Methyl- sowie Methoxygruppe in 4-Stellung der Verbindung III war die Toxizität stark gesenkt worden²⁵⁾. So lag es nahe, den Pyridinring mit weiteren Alkylresten und Alkoxygruppen zu substituieren^{56, 5, 99)}. Vorteilhaft erschien auch die Substitution durch isostere Aminogruppen⁶⁸⁾, um die Basizität, welche parallel mit der Verträglichkeit in der Reihenfolge $H < CH_3 < OCH_3$ zugenommen hatte, weiter zu erhöhen (Tab. 2).

Tabelle 2



R	pK
H	5,95
CH ₃	6,65
OCH ₃	7,35
N(CH ₃) ₂	8,85

Abbildung 1

	<i>R</i>	<i>R'</i>	Nr.
	$N(CH_3)_2$	H	5a
	$N(C_2H_5)_2$	H	5b
	$N(C_3H_7)_2$	H	5c
	$N(C_4H_9)_2$	H	5d
	 -CH ₃	H	5e
	CH ₃	COCH ₃	40
	CH ₃	C ₂ H ₅	41
	H		20a
	OCH ₃		20b
		H	13
		H	14a
		OCH ₃	14b
	OCH ₃		38a
	Cl		38b
	CH ₃		38c

Bei F.Y. Wiselogle⁹⁶⁾ ist als Beispiel für ein basisch alkyliertes 4-Amino-chinolin mit einer Dialkylaminogruppe in 6-Stellung das schwach wirksame 4-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-6-dimethylamino-chinolin (SN 8773) beschrieben. Als Gegenstück dazu wurden basisch alkylierte 6-Amino-chinoline mit einer Dialkylaminogruppe in 4-Stellung untersucht.

L. Preißinger⁶⁸⁾ stellte zunächst Verbindungen her, die im Pyridinring Morpholino-, Piperidino- sowie Piperazinogruppen trugen. Von mir wurden verschiedene Dialkylaminogruppen in die 4-Stellung von III eingeführt. Es wurden Amine mit wachsenden Alkylketten gewählt, um den lipophilen Charakter der Verbindungen schrittweise zu erhöhen und auf diese Weise den Verteilungskoeffizienten zu beeinflussen. Die Darstellung homologer Verbindungen gestattet es, ihr physikochemisches Verhalten planmäßig zu ändern, um unter wirksamen Substanztypen die Moleküle mit den günstigsten pharmakologischen Eigenschaften aufzufinden³⁶⁾.

Als angestrebt wurde, eine tautomeriefähige 4-Äthylamino-Gruppe mit der basisch alkylierten 6-Amino-Gruppe zu kombinieren, gelang es zwar noch, luftempfindliches 5f herzustellen, jedoch nicht mehr das höchst luftempfindliche, basische Alkylierungsprodukt 5e.

6.2. Bisalkylierte 6,8-Diamino-chinoline

In einem Patent von F. Schönhöfer⁸¹⁾ ist ein basisch bisalkyliertes 6,8-Diamino-chinolin ohne Angabe einer Wirksamkeit aufgeführt. J.K. Landquist⁴⁶⁾ beobachtete bei der Einführung einer zweiten basischen Seitenkette in die 2-Stellung des 4-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-chinolin einen starken Wirkungsverlust. Dieser Befund entspricht den Untersuchungen von H. Hettche³³⁾. Er stellte fest, daß beim Eintritt eines 2-Diäthylamino-äthoxy-Restes in 8-Stellung die Wirkung

basisch alkylierter 6-Amino-chinoline verlorengel, während im Gegensatz dazu dieselbe Veränderung in 5-Stellung die Wirksamkeit nicht aufhebt. Diese Beobachtungen führten mich zur Synthese von basisch bisalkylierten 6.8-Diamino-2.4-dimethyl-chinolinen mit 2-Diäthylamino-äthylamino- und 4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino - Seitenketten (13, 14 a, b). Sie erwiesen sich bei der tierexperimentellen Nagetiermalaria als unwirksam.

Ein Vergleich mit den malariawirksamen Pyrimidinderivaten liegt nahe. Bei der Entwicklung des Paludrin tauchte erst wieder eine Wirksamkeit auf, als die basische Seitenkette, die am Biguanidsystem hing, gegen einen neutralen Alkylrest ausgetauscht wurde ¹⁹⁾.

Die überraschende Tatsache, daß das mit einem 2-Diäthylamino-äthoxy-Rest in 5-Stellung substituierte 6-Amino-chinolin ebenso wirksam wie das 5-Methoxy-Derivat ist, wurde von H. H e t t c h e damit erklärt, daß aus beiden Verbindungen der gleiche Metabolit entsteht. Danach scheint eine zweite basische Seitenkette bei malariawirksamen Amino-chinolinen ganz allgemein wirkungsschädlich zu sein, sofern die zweite basische Seitenkette nicht im Stoffwechsel rasch abgespalten wird. Basisch alkylierte 5-Amino-chinoline zeigen keinerlei Wirkung. Zur weiteren Klärung könnte daher die Synthese eines basisch bisalkylierten 5.6-Diamino-chinolins beitragen.

6.3. 6-Amino-8-acetamino-chinoline

Nachdem W. -R. H ö l z e l ³⁴⁾ das unwirksame 5-Acetamino-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-2.4-dimethyl-chinolin als Vertreter eines basisch alkylierten 6-Amino-chinolins mit einer Acetaminogruppe in 5-Stellung hergestellt hatte, wurde von mir die analoge Verbindung 20a mit einer Acetaminogruppe in 8-Stellung und freier 5-Stellung sowie 20b mit einer zusätzlichen 5-Methoxy-Gruppe dargestellt, bei der im Organismus nach Entacetylierung eine mögliche Oxidation zu einem 5.8-Chinolin-chinon

gegenüber 20a noch erleichtert sein sollte. Bei keiner Verbindung war eine Wirksamkeit zu beobachten.

Die bisherigen Untersuchungen zeigen, daß bei den basisch alkylierten 6-Amino-chinolinen ein Ersatz von OR-Gruppen in 5- oder 8-Stellung durch eine NR_2 - oder NHR- Gruppe eine Wirksamkeit stark beeinträchtigt.

6.4. 7-Amino-5,8-dimethoxy-chinoline

Nach der Schönhöfer-Hypothese sollten Amino-chinoline, die die basische Seitenkette in anderer als in 4-, 6- oder 8-Stellung tragen, keine Wirkung gegen Malaria zeigen. Die bekannt gewordenen Vertreter unsubstituierter basisch alkylierter 5-Amino- und 7-Amino-chinoline SN 11.528 und SN 11.530 ⁹⁶⁾ sollen eine sehr geringe Wirksamkeit besitzen. Von H. Barnickel ⁵⁾ wurde das basisch alkylierte 7-Amino-5,8-dimethoxy-chinolin sowie sein 2-Methyl-Derivat hergestellt, ohne daß eine deutliche Wirkung zu erkennen war. Um die Chinon-Hypothese zu überprüfen, wurden von mir in Fortsetzung dieser Arbeiten weitere 7-Amino-5,8-dimethoxy-chinoline synthetisiert. Zusätzlich zur 2-Methyl-Gruppe wurden in die 4-Stellung des Chinolinrings eine Methyl- und Methoxygruppe, Substituenten, die bei den 6-Amino-chinolinen Wirksamkeit und Verträglichkeit günstig beeinflusst hatten, sowie Chlor eingeführt. Alle Verbindungen waren wie die von A. Wolff ⁹⁷⁾ bearbeiteten 5-Amino-chinoline ohne Wirksamkeit und bestätigten damit die Schönhöfersche Chinon-Theorie, obwohl die chemische Struktur der 7-Amino-chinoline eine Chinonbildung nicht ausschließt. Als Metaboliten sind etwa ein 5,8-Chinolin-chinon sowie ein 7,8-Chinolin-chinonimin oder 7,8-Chinolin-chinon denkbar. Bei den 8-Amino-chinolinen ist als ein möglicherweise für die Wirkung verantwortlicher Metabolit ebenfalls ein 7,8-Chinonimin diskutiert ⁷⁾. Die später ausführlich behandelten Oxidationsversuche mit basisch alkylierten 7-Amino-5,8-dimethoxy-chinolinen lassen eine leichte Oxidierbarkeit erkennen, wobei ein

o-Chinon allerdings nicht nachgewiesen werden konnte ⁶³⁾.

Der 7-Stellung kommt bei malariawirksamen Amino-chinolinen eine besondere Bedeutung zu. Während in der Reihe der 4-Amino-chinoline eine Einführung von Halogen in die 7-Position zu äußerst wirksamen Verbindungen führt ³⁾, macht eine Substitution in dieser Stellung sowohl bei den 8- als auch bei den 6-Amino-chinolinen die Wirkung zunichte, wie die unwirksamen Vertreter 8-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,6,7-trimethoxy-2-methyl-chinolin ⁷⁶⁾ und 7-Chlor-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin ⁵⁾ zeigen. Nach H. Paulus ⁶³⁾ soll ein Substituent in 7-Stellung eine für die Wirksamkeit offenbar notwendige Tautomeriefähigkeit der als wirksame Metaboliten angesehenen 5,8-Chinolin-chinone verhindern.

6.5. Basisch alkylierte 6-Amino-chinoline mit tertiärer 6-Amino-Gruppe

Mit der Einführung einer Methyl- oder einer Acetamino- Gruppe in die 5-Stellung oder von Chlor in die 8-Stellung der basisch alkylierten 6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinoline war es W.-R. Hölzel ³⁴⁾ gelungen, die mögliche Entstehung chinoider Oxidationsprodukte zu unterdrücken und dadurch die Wirkung aufzuheben.

Um die Chinonbildung noch besser steuern zu können, lag es auf der Hand, darauf auch durch Substitution in der 6-Stellung einzuwirken. Entsprechend der Schönhöferschen Chinon-Hypothese ⁷⁶⁾ sollten eine Acylierung und Alkylierung der sekundären aromatischen Aminogruppe die Bildung einer p-chinoiden Struktur zwischen Chinolinstickstoff und Aminogruppe verhindern und folgerichtig eine Malariawirksamkeit vernichten. Mit einer derartigen Substitution ist die Ausbildung eines 5,6-Chinolin-chinons blockiert; die Entstehung eines 5,8-Chinolin-chinons ist indes nicht behindert. Zur Unterstützung seiner Hypothese führt F. Schönhöfer selbst ein

acetyliertes 8-Amino-chinolin sowie das Formyl-atebrin als Verbindungen an ⁷⁶⁾, die durch Acylierung ihre Wirksamkeit verloren haben. Bei F.Y. W i s e l o g l e ⁹⁶⁾ ist das acetylierte Plasmochin (SN 12448) mit einer geringen Wirksamkeit beschrieben. Wie erwartet, führte die Acetylierung von 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-2.4-dimethyl-chinolin (39) zu der unwirksamen Verbindung 40, die, wie in Kap. B.4. beschrieben, in das N-äthylierte 41 überführt werden konnte.

Für eine zum Wirkungsverlust führende Alkylierung der sekundären, ringständigen Aminogruppe findet sich in der Reihe der 8-Amino-chinoline folgendes Beispiel: 8-(3-Aminopropyl-amino)-6-methoxy-chinolin (SN 1452) stellte eine gut wirksame Verbindung dar, während 8-[Bis(3-aminopropyl)-amino]-6-methoxy-chinolin (SN 5691) ohne Wirkung ist ⁹⁶⁾. In der Reihe der basisch substituierten Acridine ist das 9-[Bis(3-diäthylaminopropyl)-amino]-6-chlor-2-methoxy-acridin ohne Angabe seiner chemotherapeutischen Eigenschaften beschrieben ⁴⁹⁾. Entgegen allen Voraussagen erwies sich 6-[N-(4-Diäthylamino-1-methyl-butyl)-N-äthylamino]-5.8-dimethoxy-2.4-dimethyl-chinolin (41) als deutlich wirksam. Als mögliche Erklärung für diesen überraschenden Befund könnte eine Entäthylierung in vivo zu 39 angenommen werden ⁹³⁾, das damit für die Wirkung verantwortlich wäre. Diese Möglichkeit ist durch chromatographischen Nachweis von 39 in Urin von Mäusen nach intraperitonealer Applikation von 41 inzwischen von W. S t e u d i n g ⁸⁷⁾ bestätigt.

Eine Alkylierung scheint damit eine durch eine Acetylierung offenbar nicht erreichbare Möglichkeit zur Darstellung längerwirkender Malariamittel zu sein, die für Malaria-Ausrottungsprogramme dringend erwünscht sind ^{95b)}. Eine hydrolytische Abspaltung der Acetylgruppe in 40 gelang mir in vitro nicht, wie in Kap. B.4. beschrieben. Die Unwirksamkeit der Verbindung zeigt offenbar in vivo eine ebenso geringe Spaltung.

Beim Stoffwechsel von Arzneimitteln stellt die N-Desalkylierung eine gängige Abbaureaktion dar, während die Spaltung von Amiden in geringerem Umfang

erfolgt ⁹³⁾. Als Beispiel sei das stabile Procainamid, $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, angeführt, das ebenfalls eine basische Seitenkette trägt ⁹³⁾.

Nachdem vergleichende in vitro -Versuche zeigen, daß die Entalkylierung von N-Alkylanilinen umso langsamer erfolgt, je länger die Alkylkette ist ⁹²⁾, könnte die Einführung längerer Alkylketten in basisch alkylierte Amino-chinoline zu Verbindungen mit immer stärker herabgesetzter Abbaugeschwindigkeit im Stoffwechsel und einer ausgeprägten Depotwirkung führen. Zur weiteren Klärung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen erscheint es deshalb angezeigt, auch beim Plasmochin den Einfluß einer Alkylsubstitution der sekundären 8-Amino-Gruppe auf die Wirksamkeit zu prüfen.

Nach den bisherigen Untersuchungen darf angenommen werden, daß für eine Malariawirksamkeit der 6-Amino-chinoline ein Wechselspiel zwischen 5,6- und 5,8-chinoiden Strukturen unerlässlich ist. Wird die Chinonbildungsmöglichkeit durch entsprechende Substitution in der 5-, 6- oder 8-Stellung oder die Tautomeriemöglichkeit der 5,8-Chinone durch Substitution der 7-Stellung unterbunden, geht die Wirkung verloren. Mit diesen Eigenschaften rücken die 6-Amino-chinoline in die Nähe der 8-Amino-chinoline.

Offen muß vorläufig die Frage bleiben, ob das 6-N[(4-Diäthylamino-1-methyl-butyl)-N-äthyl]-2,4-dimethyl-5,8-chinolin-chinon als Vertreter eines tertiärenamins und als mögliches Stoffwechselprodukt von 41 ebenso malariawirksam ist wie die in Kap. A. 5. bereits erwähnten entsprechenden Chinone mit einer sekundären 6-Amino-Gruppe ²⁶⁾.

7. Oxydierbarkeit basisch alkylierter Amino-chinoline
durch Kaliumhexacyanoferrat (III)

In der Reihe der 8-Amino-chinoline waren in vivo 5,6-Chinolin-chinone (37, 38, 83) aufgefunden worden, die für die Malariawirksamkeit verantwortlich gemacht wurden. Bei den 6-Amino-chinolen werden ebenfalls Chinone als wirksame Metaboliten angesehen^{56, 24, 76)}. Auf Grund der von P. Nickel festgestellten Oxydierbarkeit von 6-Amino-chinolen mit Kaliumhexacyanoferrat (III)⁵⁸⁾ und der Annahme, daß bei der chemischen und bei der biologischen Oxydation gleiche wirksame Oxydationsprodukte entstehen könnten, haben schon H. Paulus⁶³⁾ und H. Hettche³³⁾ die Oxydationsgeschwindigkeit verschiedener Amino-chinoline untersucht. Bislang konnte jedoch zwischen der Oxydierbarkeit der untersuchten Amino-chinoline und ihrem biologischen Verhalten noch kein befriedigender Zusammenhang hergestellt werden⁶³⁾.

Nach der im experimentellen Teil beschriebenen Arbeitsweise³³⁾ wurden die von mir hergestellten Amino-chinoline mit einem Gemisch aus $K_3[Fe(CN)_6]$ und $K_4[Fe(CN)_6]$ im Molverhältnis 5 + 1 bei pH-Werten oxydiert, bei denen die Oxydation gerade einsetzte und die eine meßbare Oxydationsgeschwindigkeit erlaubten. Infolge der ungleichen pH-Werte ist das Verhältnis der freien, oxydierbaren Base zur protonierten Verbindung, bestimmt durch die Differenz zwischen pK und pH, bei den einzelnen Chinolin-Verbindungen verschieden, wie es auch in vivo zu erwarten ist. Unter diesen Versuchsbedingungen schien ein Vergleich zwischen Struktur, Oxydierbarkeit und Wirksamkeit der Amino-chinoline sinnvoll.

Als Maß für die Oxydationsgeschwindigkeit wurde die Zeit T in Minuten angegeben, in der 20 % der theoretischen Laugenmenge verbraucht sind. Das Ergebnis der Titration zeigt Tabelle 3. Trägt man die Oxydationsgeschwindigkeiten auf der logarithmisch geteilten Ordinate gegen die pH-

Tabelle 3 : Bestimmung der Oxydationsgeschwindigkeit

Nr.	pK	pH	T	pH	T	pH	T
5 a	8,85	5,9	7,3	6,4	2,8		
5 b	8,75	5,75	4,8	6,25	2,4		
5 c	8,95	5,95	8,2	6,45	3,5		
5 d	8,80	5,8	5	6,3	4,8		
5 e	7,60	5,6	17,6	6,1	5		
39	6,65	5,15	14,3	5,65	4,3	6,15	1,5
40	5,35	10,4	31,5	11,4	9,2		
41	6,55	6,05	²⁶ 21,3	6,55	¹⁵ 17,7	7,05	16
20 a	5,85	6,0	38,5	6,85	19,6		
20 b	5,50	4,5	57,5	5,5	12,1		
13	5,45	6,45	12,6	6,95	5,6		
14 a	6,75	8,75	10	9,75	1,2		
38 a	8,25	6,7	29,6	7,2	9,4		
38 b	6,50	6,5	9,5	7,0	2,3		
38 c	7,95	6,45	6	6,9	2,3		

Werte auf der Abszisse auf und verbindet die Meßpunkte, erhält man ein Diagramm mit annähernden Geraden, von dem die Oxydationsgeschwindigkeit bei beliebigem pH abgelesen werden kann (Abb. 2). Mit den von A. Wolff gefundenen Werten besteht gute Übereinstimmung ⁹⁷⁾.

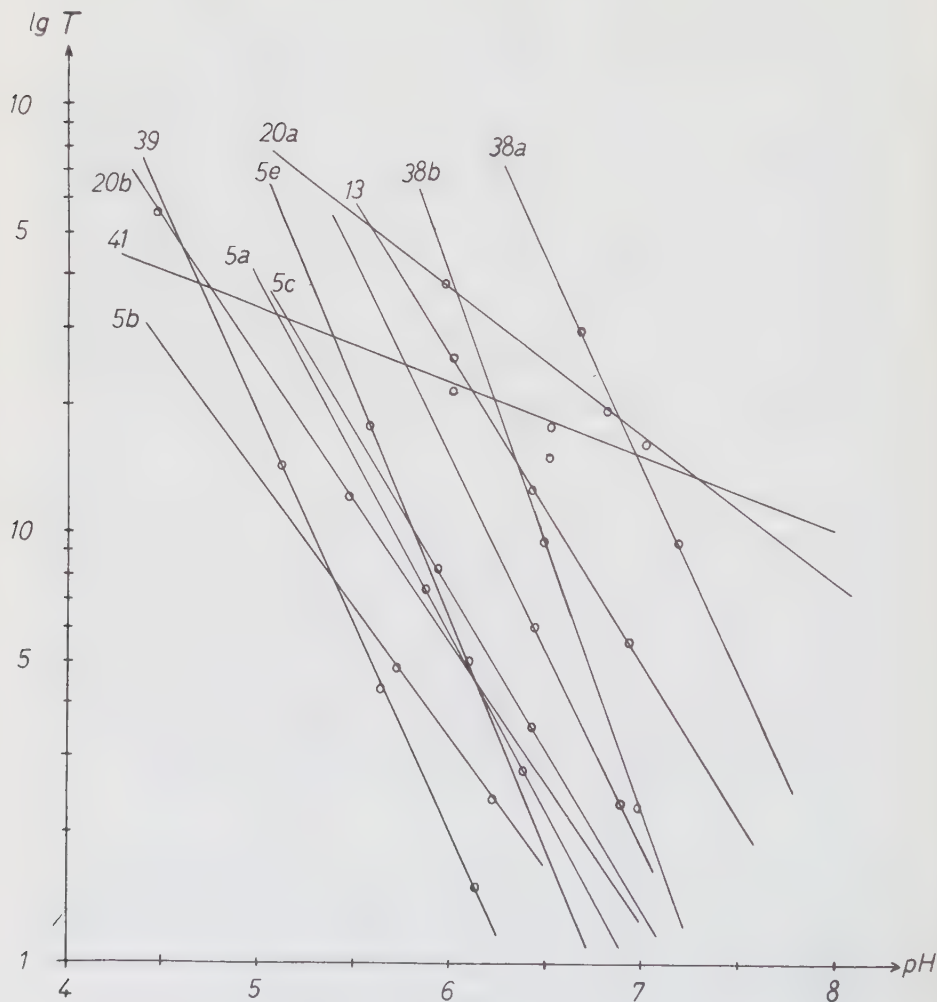
Aus der graphischen Darstellung (Abb. 2) ist ersichtlich, daß die Oxydationsgeschwindigkeit in dem Maße abnimmt, in dem die Bildungswahrscheinlichkeit eines 5,6-o-Chinolin-chinons, das von P. Nickel als Hauptoxydationsprodukt erkannt wurde ⁵⁸⁾, erschwert wird. Am raschesten werden die basisch alkylierten 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinoline oxydiert. Verbindungen mit einer fehlenden Sauerstofffunktion in 5-Stellung werden erst beim höheren pH oxydiert. Ist die aromatische Aminogruppe acetyliert, findet praktisch keine Oxydation statt, wie 40 zeigt; offensichtlich ist die o-Chinon-Bildung vollkommen blockiert. Dagegen wird das entsprechende N-Äthylderivat 41 deutlich oxydiert; in den Oxydationsansätzen konnte W. Steuding ⁸⁷⁾ ein o-Chinon nachweisen.

Während der Einfluß der Substitution mit einer Methoxy-Gruppe in 5-Stellung auf die Oxydierbarkeit der untersuchten Amino-chinoline offensichtlich ist, ist ein Zusammenhang zwischen Oxydierbarkeit und Wirksamkeit nur insoweit zu erkennen, als die Oxydierbarkeit eine notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für die Wirksamkeit darstellt. So bilden die malariewirksamen 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinoline eine Schar von eng beieinander liegenden Geraden, bei der sich auch die unwirksame Verbindung 20b mit einer Acetamino-Gruppe in 8-Stellung befindet, während die unwirksame, nicht oxydierbare Verbindung 40 weit außerhalb liegt.

Die Oxydationskurve von 41 hat nach Abb. 2 eine auffällig geringere Neigung im Vergleich zu den übrigen basisch alkylierten Amino-chinolinen und insbesondere im Vergleich zum nicht äthylierten 39 mit annähernd übereinstimmendem pK-Wert. Bei etwa pH 4,7 schneiden sich die beiden Kurven von 39 und 41, so daß im saureren Bereich unter pH 4,7 die Verbindung 39 langsamer als 41 oxydiert wird, während im alkalischeren, physiologischen Bereich über pH 4,7 die Verbindung 41 langsamer oxy-

Abbildung 2

Oxydierbarkeit basisch alkylierter Amino-chinoline mit
Kaliumhexacyanoferrat (III)

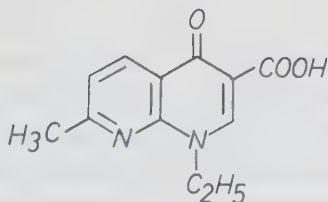


diert wird.

Die basisch alkylierten 7-Amino-chinoline sind oxydierbar, wenngleich durchwegs etwas langsamer als vergleichbare 6-Amino-chinoline, und sind durchwegs unwirksam, obwohl eine Oxydation in 7,8-Stellung zu einem o-Chinon oder in 5,8-Stellung zu einem p-Chinon durchaus denkbar ist.

8. 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäuren und deren Ester

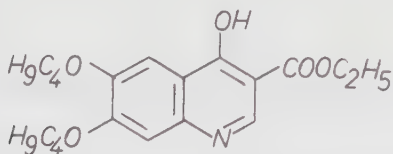
Bei der Resochin-Synthese aus m-Chloranilin und Äthoxymethylen-malonsäure-diäthylester ⁸⁹⁾ entsteht als Zwischenprodukt eine 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäure. Die Beobachtung einer antibakteriellen Wirkung führte zur Entwicklung N-alkylierter 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäuren ^{47, 21)}, die durch eine bedeutende Wirksamkeit gegen gramnegative Keime ausgezeichnet sind. Als günstigste Verbindung wurde die Nalidixinsäure in die Therapie eingeführt.



Nalidixinsäure

Sie veranlaßten die Darstellung der Carbonsäuren 45 a, b, c.

Mit den Plasmodien eng verwandt sind die Erreger der Coccidiose, einer Tierkrankheit. Insbesondere Hühner sind seit der heutigen Massenhaltung von ihr befallen. Zur Behandlung der Infektion eignen sich 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäureester^{9, 21)}, wie z.B. das Buquinolate⁸⁴⁾



Buquinolate

Nach dem Vorbild dieser Coccidiostatika wurden die Ester 44 a, b, c synthetisiert.

B. Chemisch - theoretischer Teil

1. 6-Amino-chinolin - Verbindungen

1. 1. 4-Dialkylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinoline (Formelschema 1)

1. 1. 1. Einführung der Dialkylaminogruppe

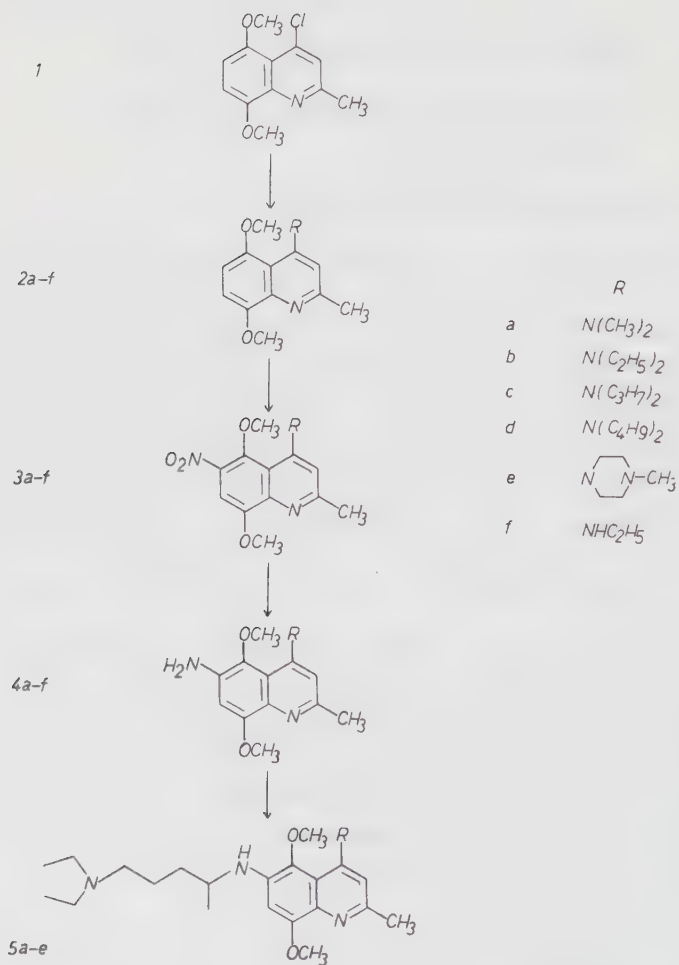
Seit der Entdeckung der ersten synthetischen Malariamittel Plasmochin und Atebrin sind Aminierungsreaktionen in großer Zahl untersucht worden ⁸⁵⁾. Zur Darstellung von Aminen eignen sich Halogenderivate, in denen das Halogen leicht nucleophil ausgetauscht werden kann. Substituierte 2- und 4-Amino-chinoline sind aus den entsprechenden Chlor-Verbindungen durch Umsetzung mit primären und sekundären Aminen ^{98,60)} in Phenol hergestellt worden, wobei der Austausch intermediär über ein reaktionsfähiges Phenoxy-derivat erfolgt ⁸⁸⁾. Erhitzen der Reaktionspartner ohne Lösungsmittel führt ebenfalls in guten Ausbeuten zu den Amino-Verbindungen ^{48,68)}. Wegen der einfacheren Aufarbeitung wurde von mir dieser Weg gewählt.

Als Ausgangsprodukt diente 4-Chlor-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (1) ¹¹⁾, das mit den entsprechenden Aminen im Überschuß umgesetzt wurde. Dimethylamin, Diäthylamin, Dipropylamin sowie Äthylamin wurden bei 100 - 125° im eingeschlossenen Rohr zur Reaktion gebracht, während das Reaktionsgemisch mit N-Methyl-piperazin sowie Dibutylamin auf 140 - 150° erhitzt wurde. Man erhielt die N-substituierten 4-Amino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinoline 2 a-f in Ausbeuten von etwa 60 % d.Th.

1. 1. 2. Nitrierung zu 6-Nitro-chinolin

Die Nitrierung der N-substituierten 5-Amino-chinoline 2 a-f zu den 6-Nitro-Derivaten 3 a-f erfolgte nach einer von P. Nickel ⁵⁶⁾ empfoh-

FORMELSCHEMA 1



lenen und von L. Preißinger⁶⁸⁾ verwendeten Methode in Acetanhydrid bei Raumtemperatur durch Zutropfen einer bei 0° hergestellten Mischung aus Acetanhydrid und 65-proz. Salpetersäure (d = 1.4).

Nach P. Nickel⁵⁶⁾ liegt die Differenz der Halbneutralisationspotentiale (HNP) von 6-Nitro- und 6-Amino-chinolinen um 200 mV. Bei den Verbindungen 3e und 3f wurden HNP-Werte in Acetonitril von 895 mV und 695 mV gefunden; sie beweisen, daß die Nitrierung in der 6-Stellung erfolgte. Bei einer Nitrierung in 7-Stellung hätte der Unterschied ungefähr 300 mV betragen⁵⁶⁾.

1.1.3. Hydrierung zu 6-Amino-chinolin

Für die Reduktion der 6-Nitro-chinoline 3 a-f zu den 6-Amino-chinolin 4 a-f bewährte sich die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in Aceton^{56, 68)}.

1.2. 2.4-Dimethyl-chinolin - Verbindungen

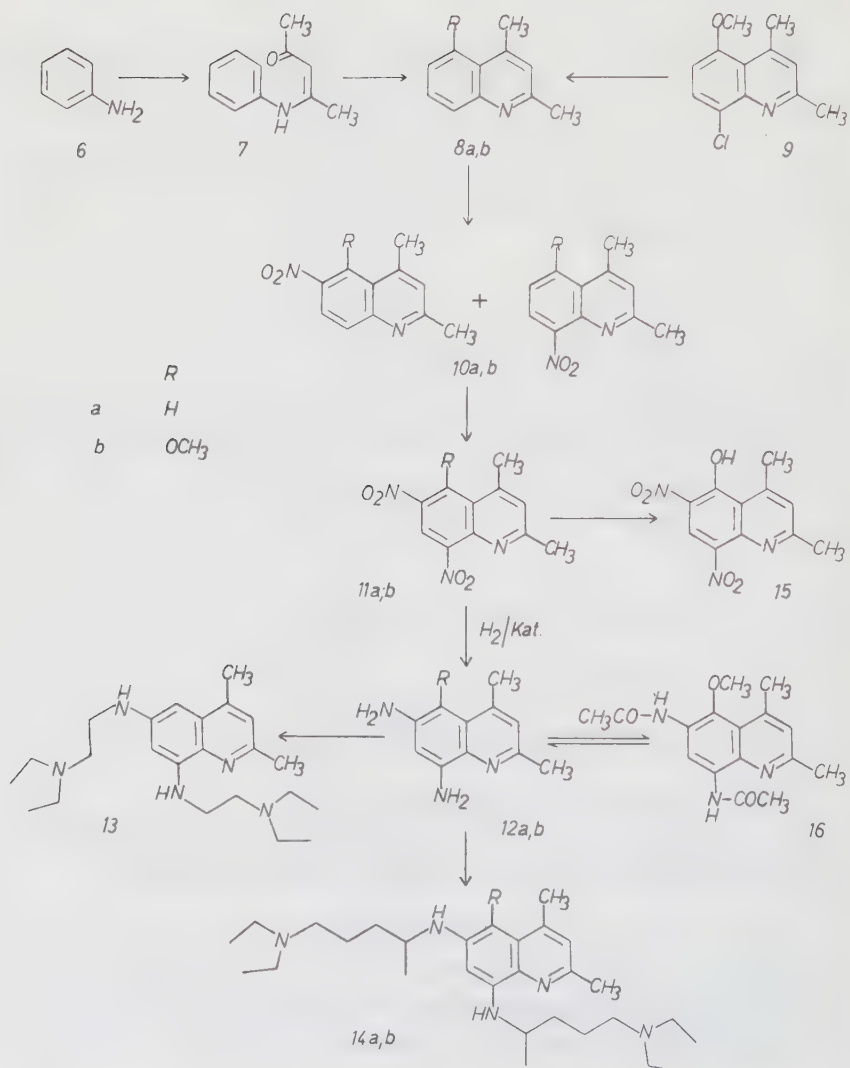
(Formelschema 2)

1.2.1. Ringschluß zu 2.4-Dimethyl-chinolin

Zu den 2.4-Dimethyl-chinolin gelangt man nach C o m b e s¹⁶⁾ durch saure Kondensation von aromatischen Aminen mit Acetylaceton und nachfolgendem Ringschluß des isolierten Enamins in konz. Schwefelsäure.

Auf diese Weise wurden 2.4-Dimethyl-chinolin (8a)⁴⁴⁾ und 8-Chlor-5-methoxy-2.4-dimethyl-chinolin (9)³⁴⁾ erhalten, das nach katalytischer Enthalogenerung mit Kuhn-Katalysator in Eisessig in Gegenwart von Natriumacetat^{62, 56)} 5-Methoxy-2.4-dimethyl-chinolin (8b) lieferte.

FORMELSCHEMA 2



1. 2. 2. 6. 8-Dinitro-2. 4-dimethyl-chinoline

Die Mononitrierung von Chinolin führt nebeneinander zu 5- und 8-Nitro-chinolin, während bei einer erst unter drastischeren Bedingungen ablaufenden Zweitnitrierung 5. 7- bzw. 6. 8-Dinitro-chinolin entsteht ^{40, 41}). Bei der Nitrierung von 2. 4-Dimethyl-chinolin (8a) mit Nitriersäure erhielten E. Roberts und E. E. Turner ⁷³) ein Produkt, das Ch. Price ⁶⁹) und Mitarbeiter durch Extraktion mit verdünnter Schwefelsäure und wiederholte Kristallisation in 6- und 8-Nitro-2. 4-dimethyl-chinolin (10a) auftrennen konnten, die auch durch Ringschluß nach C. Beyer ⁶) aus p- und o-Nitranilin und Äthylidenaceton erhalten wurden ⁷³). Nachdem E. Ochiai und M. Shimizu ⁶¹) beide Isomeren des Gemisches 10a einzeln für sich mit rauchender Schwefelsäure und Kaliumnitrat bei 100° in ein gleiches Endprodukt, offensichtlich 6. 8-Dinitro-2. 4-dimethyl-chinolin (11a) überführt hatten, lag es auf der Hand, in gleicher Weise das Isomerengemisch 10a in das Dinitro-Produkt 11a zu überführen. Auf Grund der in Kap. B. 1. 2. 4. beschriebenen Umsetzungen zu 17a → 22a → 23 ist seine Struktur gesichert.

Wesentlich leichter ließ sich die 5-Methoxy-Verbindung 8b nitrieren. Mit rauchender Salpetersäure (d = 1.52) erhielt man ein Gemisch, offensichtlich 10b, während Nitriersäure gleich das 6. 8-Dinitro-5-methoxy-2. 4-dimethyl-chinolin (11b) lieferte. Wurde der Ansatz nicht zügig aufgearbeitet, so entstand in zunehmendem Maße 6. 8-Dinitro-5-hydroxy-2. 4-dimethyl-chinolin (15). Durch die Nitrogruppen ist die 5-Methoxy-Gruppe so labil, daß der Äther leicht gespalten wird. Diese Beobachtung machten auch andere Autoren ^{23, 20}). H. Hettche ³³) machte sich diese Reaktionsfähigkeit zunutze, indem er den 5-Methoxy-Rest gegen andere Alkoxy-Gruppen austauschte. Als Strukturbeweis für 11b diente die in Kap. B. 1. 2. 4. beschriebene Reaktionsfolge 11b → 17b → 22b .

1. 2. 3. 6, 8-Diamino-2, 4-dimethyl-chinoline

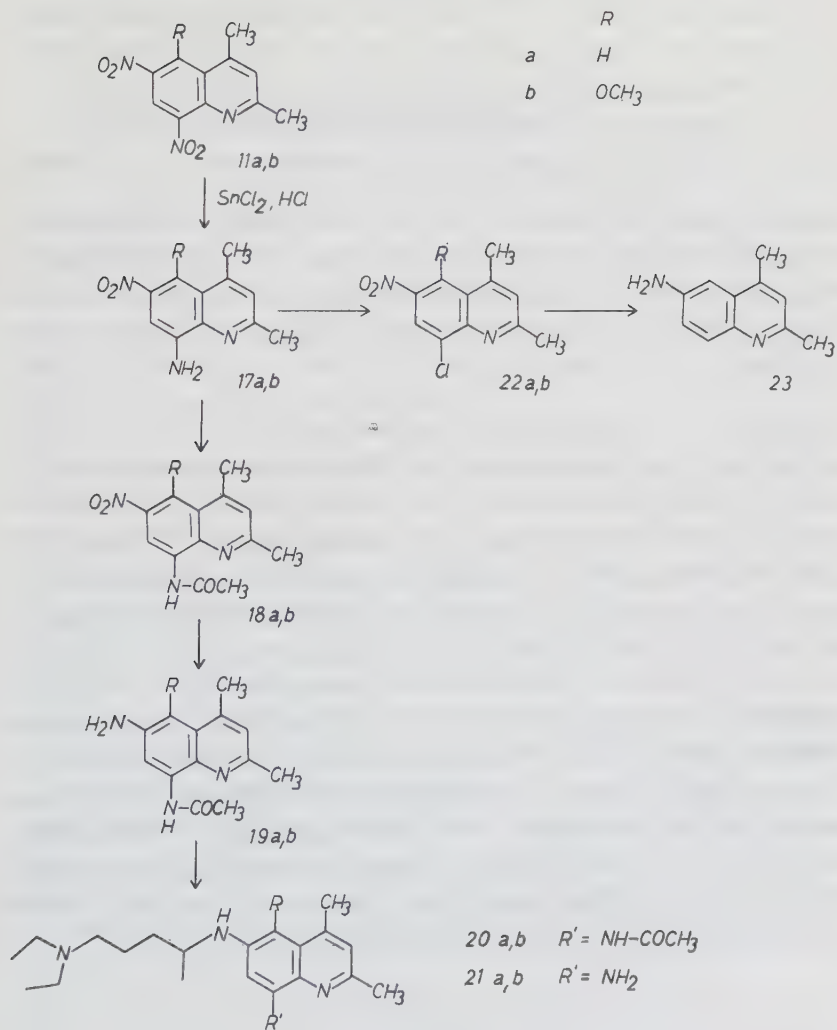
A. C l a u s u n d T. K r a m e r ¹⁵⁾ reduzierten 6,8-Dinitro-chinolin mit Zinn(II)-chlorid in salzsaurer Lösung zu 6,8-Diamino-chinolin. Diese Reduktionsmethode führte auch später zu 5,8-Diamino-6,7-dimethoxy-chinolin ²⁸⁾ und 5,7-Diamino-8-äthoxy-chinolin ⁷¹⁾. Wegen der Oxydationsempfindlichkeit der Diamine 12a, b bevorzugte ich die katalytische Hydrierung, bei der eine alkalische Aufarbeitung wegfällt. Mit Platinoxid als Katalysator in Methanol ließ sich 11a leicht zu 6,8-Diamino-2,4-dimethyl-chinolin (12a) hydrieren. Schwierigkeiten bereitete die Hydrierung von 11b zu 6,8-Diamino-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin (12b), die in Methanol mit Kuhn-Katalysator gelang. Man erhielt nur dunkel gefärbte Öle, aus denen kein reines 12b isoliert werden konnte. Im DC erschien neben einem fluoreszierenden Hauptfleck ein gelber Fleck, der vermutlich ein nach Entmethylierung in 5-Stellung entstandenes Oxydationsprodukt anzeigte. Durch Acetylierung des Öles konnte jedoch das gut kristallisierbare 6,8-Diacetyl-amino-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin (16) gefaßt werden, das ebenso wie 6-Amino-8-acetamino-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin (19b) bei der Verseifung das Oxydationsprodukt lieferte.

1. 2. 4. 6-Nitro-8-amino-2,4-dimethyl-chinoline

(Formélschema 3)

Zur partiellen Reduktion von Dinitro-Verbindungen werden Zinn(II)-chlorid und Sulfide empfohlen ^{80a)}. A. C l a u s u n d G. H a r t m a n n ¹⁴⁾ gelang es, 6,8-Dinitro-chinolin mit Ammoniumsulfid partiell zu 6-Nitro-8-amino-chinolin zu reduzieren. Ich fand, daß sich die Dinitro-Verbindungen 11a, b mit Zinn(II)-chlorid in salzsaurer Lösung partiell zu 6-Nitro-8-amino-2,4-dimethyl-chinolin (17a) und 6-Nitro-8-amino-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin (17b) reduzieren lassen. Die mit stöchiometrischen

FORMELSCHEMA 3



Mengen SnCl_2 eintretende, bevorzugte Reduktion der Nitrogruppe in 8-Stellung kann durch Komplexbildung des Reduktionsmittels mit dem benachbarten Chinolinringstickstoff ^{75, 8)} oder auch durch ein niedrigeres Reduktionspotential der 8-Nitro-Gruppe bewirkt werden. Die Verwendung eines 20-proz. Überschusses an Zinn(II)-chlorid brachte mir den Vorteil, daß kein Ausgangsprodukt mehr vorhanden war und das Endprodukt leichter von der gleichzeitig entstandenen Diamino-Verbindung getrennt werden konnte.

Die 6-Nitro-8-amino-chinoline 17a, b wurden in Eisessig und Acetanhydrid acetyliert. Man erhielt 6-Nitro-8-acetamino-2,4-dimethyl-chinolin (18a) und 6-Nitro-8-acetamino-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin (18b) und durch anschließende Reduktion mit Raney-Nickel in Aceton die 6-Amino-8-acetamino-chinoline 19a, b.

Daß tatsächlich die 8-Nitro-Gruppe reduziert worden war, wurde durch die Einführung von Chlor nach der Gattermann-Methode mit Kupferpulver bewiesen ⁷³⁾. Man erhielt das von W.-R. H ö l z e l ringsynthetisch dargestellte 8-Chlor-6-nitro-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin ³⁴⁾ (22b) und über das 8-Chlor-6-nitro-2,4-dimethyl-chinolin (22a) nach katalytischer Reduktion in äthanolischer Natronlauge mit Raney-Nickel das ebenfalls ringsynthetisch bekannte 6-Amino-2,4-dimethyl-chinolin ³⁴⁾ (23).

Als weiterer Strukturbeweis wurde die Bestimmung der Halbneutralisationspotentiale (HNP) ^{56, 57)} der Dinitro-Verbindungen 11a, b und der halbseitig reduzierten Produkte 17a, b herangezogen. Sie betragen für 11a und 17a 226 mV und 322 mV; für 11b und 17b wurde in beiden Fällen 223 mV gefunden. Auf Grund dieser Werte ist sichergestellt, daß die Reduktionsprodukte 8-Amino-chinoline darstellen. Bei 6-Nitro- und 6-Amino-chinolin beträgt die Differenz der HNP-Werte ungefähr 200 mV ⁵⁶⁾.

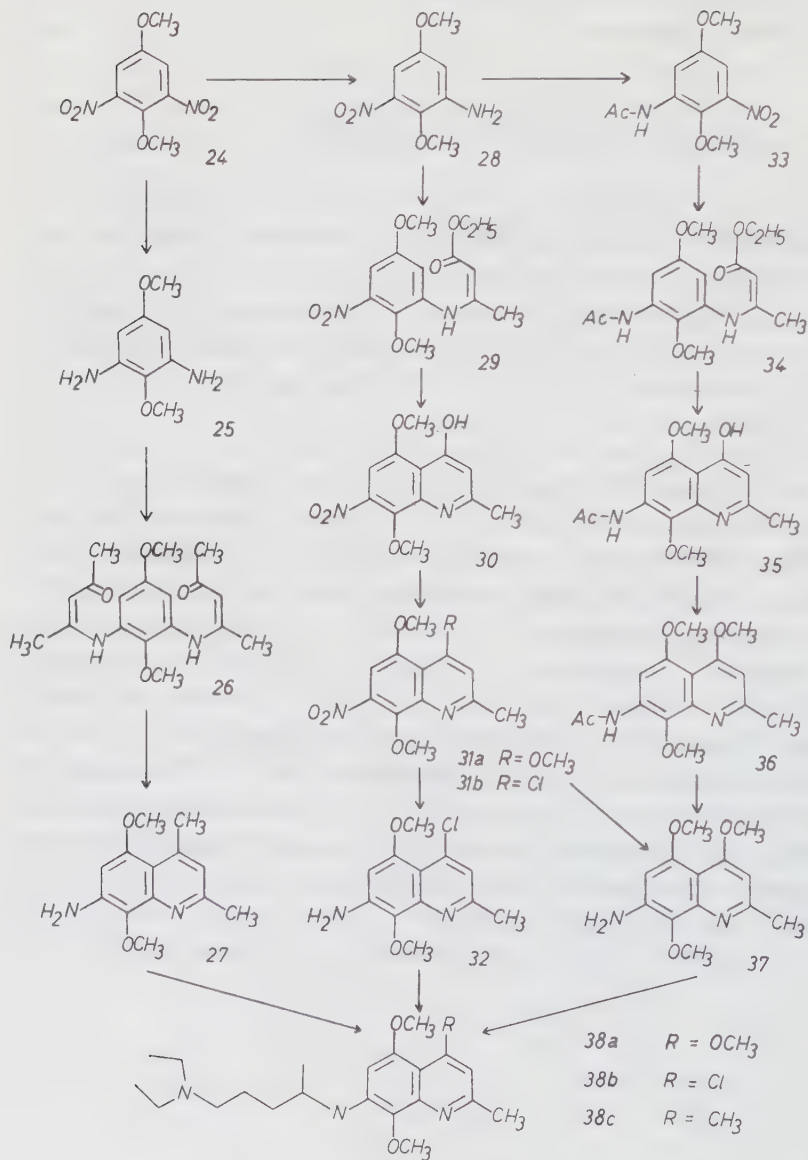
2. 7-Amino-chinolin - Verbindungen

(Formelschema 4)

2.1. 7-Amino-5, 8-dimethoxy-2, 4-dimethyl-chinolin

Zu den 7-Nitro- und damit zu den 7-Amino-chinolinen gelangt man in der Regel nicht durch Nitrieren der Chinoline und anschließende Reduktion. Beschrieben ist lediglich das unsubstituierte 7-Nitro-chinolin, das durch Nitrieren mit Lithiumnitrat in Acetanhydrid ⁴⁾ erhalten wurde. Unerwarteterweise erhielt A. W o l f f ⁹⁷⁾ beim Nitrieren von 3, 5, 8-Trimethoxy-2-methyl-chinolin und 3-Acetamino-5, 8-dimethoxy-chinolin die 7-Nitro- statt der erwünschten 6-Nitro-Verbindungen.

6- und 8-Nitro-2, 4-dimethyl-chinoline können durch direkten Ringschluß nach B e y e r erhalten werden ^{73, 34)}. Diese Synthese sollte auch zum 7-Nitro-5, 8-dimethoxy-2, 4-dimethyl-chinolin führen. Noch günstiger war indessen folgender Weg: Aus 2, 5-Dimethoxy-anilin und Acetylaceton läßt sich leicht durch Ringschluß nach C o m b e s 5, 8-Dimethoxy-2, 4-dimethyl-chinolin ¹⁰⁾ darstellen. W. M a r c k w a l d und C. S c h m i d t ⁵⁰⁾ erhielten aus m-Phenylendiamin und Acetylaceton ein beidseitiges Enamin, das beim Ringschluß in konz. Schwefelsäure nur einseitig zum 7(5)-Amino-2, 4-dimethyl-chinolin cyclisierte. Entsprechend habe ich 1, 3-Diamino-2, 5-dimethoxy-benzol (25) mit Acetylaceton zum 1, 3-Bis [penten-(2)-on-(4)-yl-(2)-amino] -2, 5-dimethoxy-benzol (26) umgesetzt, das nach Ringschluß 7-Amino-5, 8-dimethoxy-2, 4-dimethyl-chinolin (27) ergab.



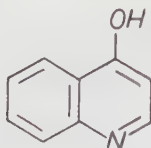
2. 2. 7-Amino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinoline
 mit Chlor- und Methoxy-Substitution in 4-Stellung

In der literaturbekannten Reaktionsfolge ¹¹⁾ erhielt man aus 1,3-Dinitro-2,5-dimethoxy-benzol (24) durch halbseitige Reduktion nach H. B a r n i c k e l ⁵⁾ 3-Nitro-2,5-dimethoxy-anilin (28), das nach Kondensation mit Acetessigester und Ringschluß des Enamins in Diphyl 7-Nitro-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (30) und durch anschließende Umsetzung mit Phosphoroxychlorid 4-Chlor-7-nitro-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (31b) ergab.

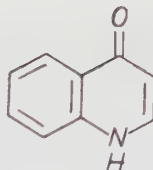
Der Weg zu 35 ging aus von 28, das zu 3-Nitro-2,5-dimethoxy-acetanilid (33) acetyliert wurde; Reduktion und Kondensation mit Acetessigester sowie Ringschluß erbrachten 7-Acetamino-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (35). Durch Methylierung mit Dimethylsulfat in Toluol ^{66, 34)} wurden die Verbindungen 30 und 35 in die 4-Methoxy-Derivate 31a und 36 überführt, dessen Entacetylierung zu 7-Amino-4,5,8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (37) führte, das ebenfalls durch katalytische Hydrierung von 31a gewonnen werden kann. Um eine Enthaloxygenierung zu vermeiden, wurde die Verbindung 31b mit Zinn(II)-chlorid zum 4-Chlor-7-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (32) reduziert.

Um sicher zu sein, daß bei der Umsetzung mit Dimethylsulfat die O-Methyl- und nicht die N-Methyl -Verbindungen entstanden waren, wurden die IR-Spektren der 4-Hydroxy-chinoline 30, 35 sowie der Methoxy-Derivate 31a, 36 aufgenommen und miteinander verglichen. Bei Betrachtung der tautomeren Formen, in denen die 4-Hydroxy-chinoline vorliegen, erscheint neben einer O-Alkylierung auch eine N-Alkylierung möglich ³⁹⁾. Eine Reaktion am Stickstoff ist aber wegen der sterischen Hinderung durch die Substituenten in 2- und 8-Stellung bei 5,8-Dimethoxy-2-methyl-chinolin wenig wahrscheinlich. Bei R. C. E l d e r f i e l d findet sich ein kurzer Hinweis, daß aus diesem Grund 2,8-disubstituierte Chinoliniumsalze nicht

direkt hergestellt werden können ²²⁾.



(A)



(B)

Im IR-Spektrum von 30 in Kaliumbromid liegt bei 1640 cm^{-1} eine Bande, die der im tautomeren Gleichgewicht vorhandenen C=O -Struktur in (B) zuzuordnen ist ^{51, 53, 1)}, während die Banden zwischen 2900 cm^{-1} und 3400 cm^{-1} der OH-Gruppe in (A) und der NH-Struktur in (B) entsprechen. Die erwähnten Banden fehlen im Spektrum von 31a. Das IR-Spektrum von 35 zeigt eine breite Bande zwischen 3300 cm^{-1} und 3700 cm^{-1} , die den NH- und OH-Strukturen zukommen; dagegen treten im Spektrum von 36 nur die C=O - und NH-Valenzschwingungen der Acetaminogruppe als scharfe Banden bei 1680 cm^{-1} und 3500 cm^{-1} auf.

Auch der pK-Wert der aus 36 durch Verseifen und basische Alkylierung gewonnenen Verbindung 38a beweist die O-Methylierung. Er liegt mit 7,95 in der Größenordnung anderer 4-Alkoxy-chinoline ^{2, 52, 91)}. Die bei den 4-Hydroxy-chinolinen im tautomeren Gleichgewicht vorliegende Struktur eines vinylogon Säureamids bedingt eine viel geringere Basizität mit pK - Werten um 3. In N-alkylsubstituierten Chinolinen ist diese Struktur fixiert; diese besitzen ähnlich niedrige pK-Werte.

3. Einführung der basischen Seitenkette

Die Einführung der 4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino - Seitenkette in die 6-Amino-chinoline, 7-Amino-chinoline und 6,8-Diamino-chinoline erfolgte auf bekannte Weise nach dem Verfahren von D. S h i h o ⁸²⁾ mit 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und einer katalytischen Menge Ammoniumchlorid ^{5, 56, 34)}. Die intermediär auftretenden Schiffischen Basen wurden sofort durch katalytische Hydrierung in Methanol mit Platinoxid als Katalysator in die basisch alkylierten Aminochinoline (5 a-e, 14 a,b , 20 a,b , 38 a-c) überführt. Bei der basischen Alkylierung von 4-Chlor-7-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (32) wurde mit Natriumborhydrid in Diglyme ⁵⁾ hydriert, um eine Chlor-Abspaltung zu verhindern. Die Darstellung von 6,8-Bis-(2-diäthylamino-äthylamino)-2,4-dimethyl-chinolin (13) erfolgte durch mehrstündiges Erhitzen von 12a mit 2-Chlor-1-diäthylamino-äthan-hydrochlorid in Phenol ⁷⁹⁾.

Es gelang nicht, die Verbindung 4f mit der basischen Seitenkette zu versehen. Es entstanden nur tiefschwarze, ölige Reaktionsprodukte; das erwünschte Endprodukt war zu luftempfindlich. Ähnliche Beobachtungen machten H. B a r n i c k e l ⁵⁾ bei der Umsetzung von 4-Chlor-6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin mit 4-Amino-1-diäthylamino-pentan und bei der Hydrierung von 6-Nitro-4-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin und R. Z i m m e r m a n n ⁹⁹⁾ bei der basischen Alkylierung von 1,6-Bis-[6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolyl-(4)-amino]-hexan. Durch Verseifung des basisch alkylierten 6-Amino-8-acetamino-2,4-dimethyl-chinolin (20a) und 6-Amino-8-acetamino-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin (20b) wurden die Verbindungen mit freier Aminogruppe (21a,b) erhalten. Sie erwiesen sich ebenfalls als sehr oxydationsempfindlich und konnten nicht isoliert werden.

Alle basisch alkylierten Aminochinoline waren gelb bis rot gefärbte, zähe Öle. Für die biologische Prüfung wurden mit Naphthalin-1,5-disulfonsäure

Salze ⁵⁶⁾ im Molverhältnis 1 : 1 hergestellt; bei den bisalkylierten Verbindungen 13 und 14 a, b waren eineinhalb Mol Säure erforderlich. Die Salze stellten lockere, gelbe, orangefarbene und rote Pulver dar.

4. Basisch alkylierte 6-Amino-chinoline mit tertiärer 6-Amino-Gruppe
(Formelschema 5)

Um bei basisch alkylierten 6-Amino-chinolen das aromatische Amin in der 6-Stellung völlig zu substituieren, wurde zunächst eine Acetylgruppe eingeführt. Der Literatur nach sind basisch alkylierte 4- und 8-Amino-chinoline mit Acetylchlorid ^{12, 76)} oder Acetanhydrid ¹³⁾ zu den tertiären Acetamino-Verbindungen umgesetzt worden. Aus 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (39) erhielt ich durch Erhitzen mit Acetanhydrid und Eisessig 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butyl-acetamino)-5, 8-dimethoxy-2, 4-dimethyl-chinolin (40). Diese Verbindung war im Vergleich zu den übrigen basisch alkylierten Amino-chinolen stabil. Infolge sterischer Hinderung ließ sie sich weder mit Säuren noch mit alkoholischer Lauge zum Ausgangsprodukt verseifen ⁵⁴⁾.

Zur Einführung eines Alkylrestes in die sekundäre aromatische Aminogruppe ist eine Alkylierung ungeeignet, da der endständige tertiäre Seitenkettenstickstoff quaternisiert wird. Jedoch erschien, wie von Aniliden bekannt, die Reduktion von Amiden mit Lithiumaluminiumhydrid zu alkylierten Aminen aussichtsreich, um zur gewünschten Verbindung zu gelangen ^{80b, 59)}. Aus unsubstituierten und N-monoalkylierten Amiden entstehen fast ausschließlich die entsprechenden primären und sekundären Amine, während N-disubstituierte Amide leicht zu den Aminen zurückgespalten werden, wobei aus dem Säurerest der entsprechende Alkohol entsteht ³⁵⁾. So konnte bei der

FORMELSCHEMA 5

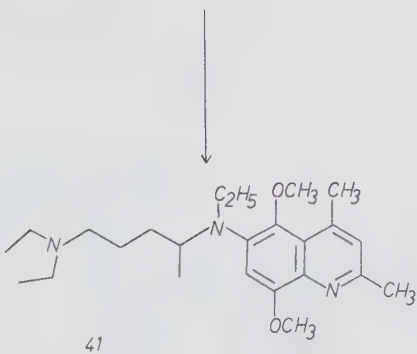
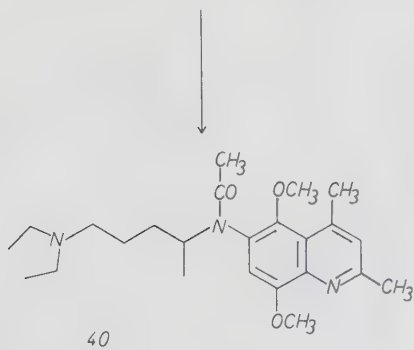
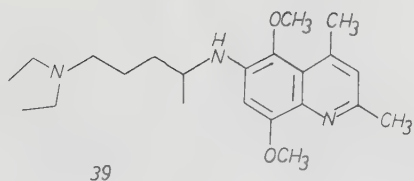
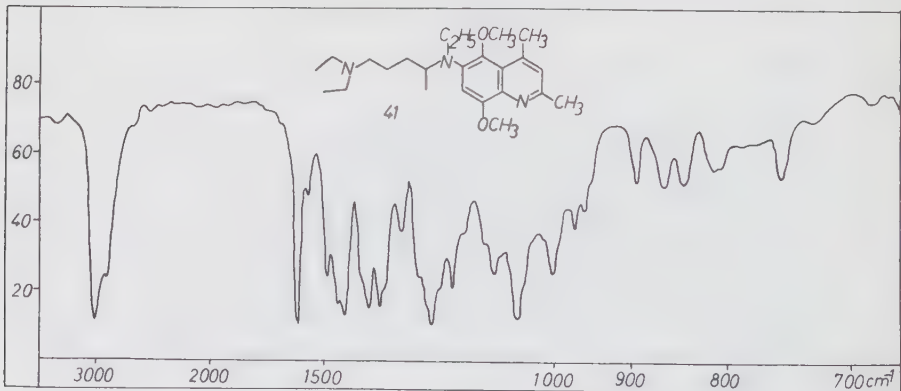
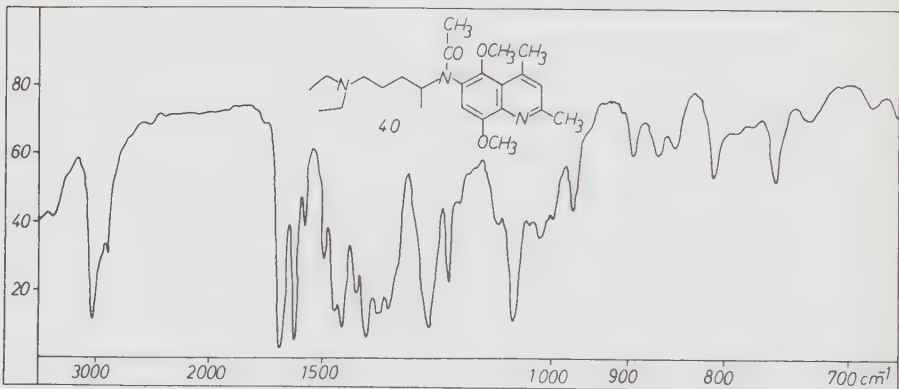
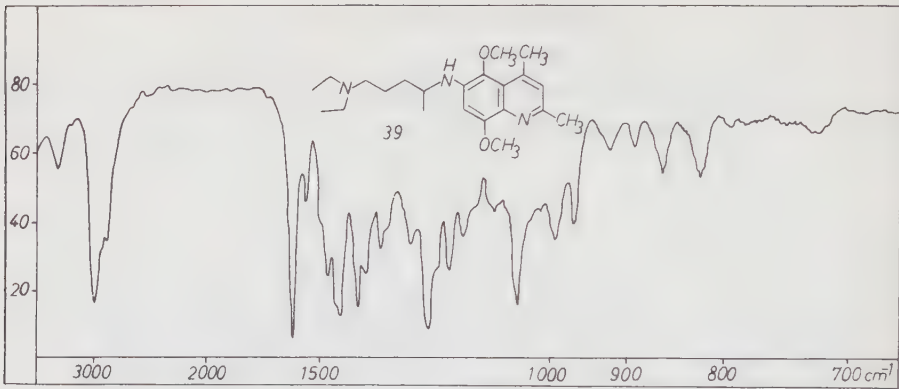


Abbildung 3



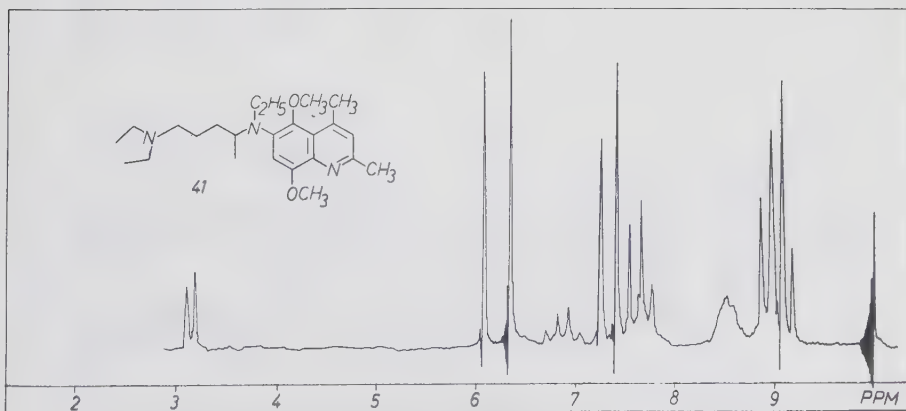
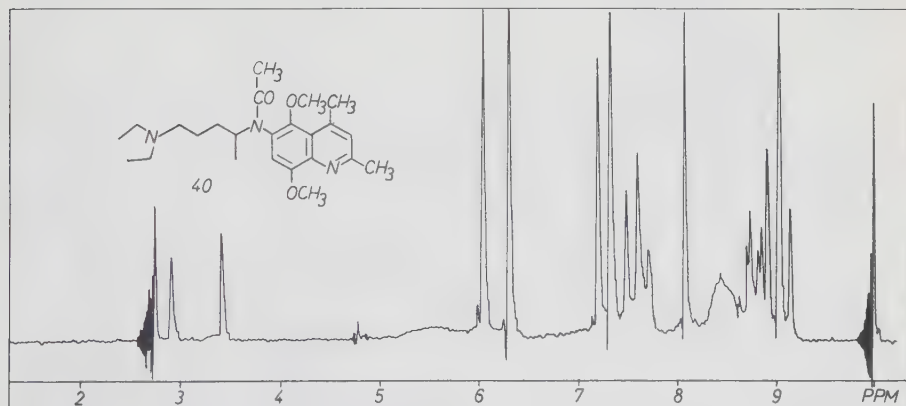
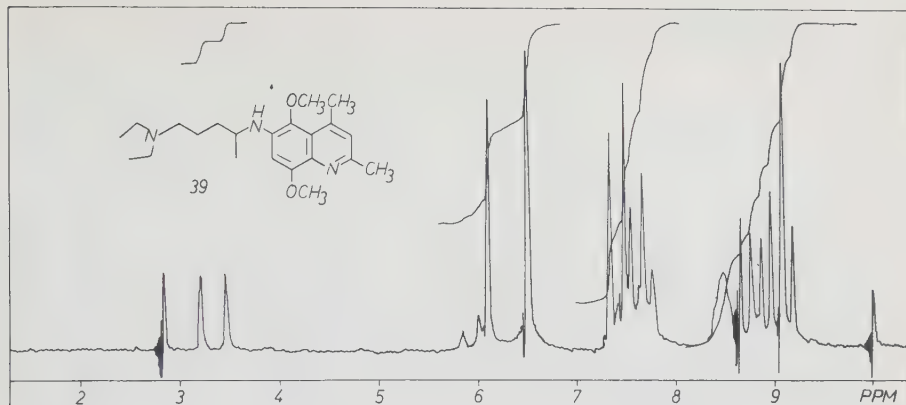
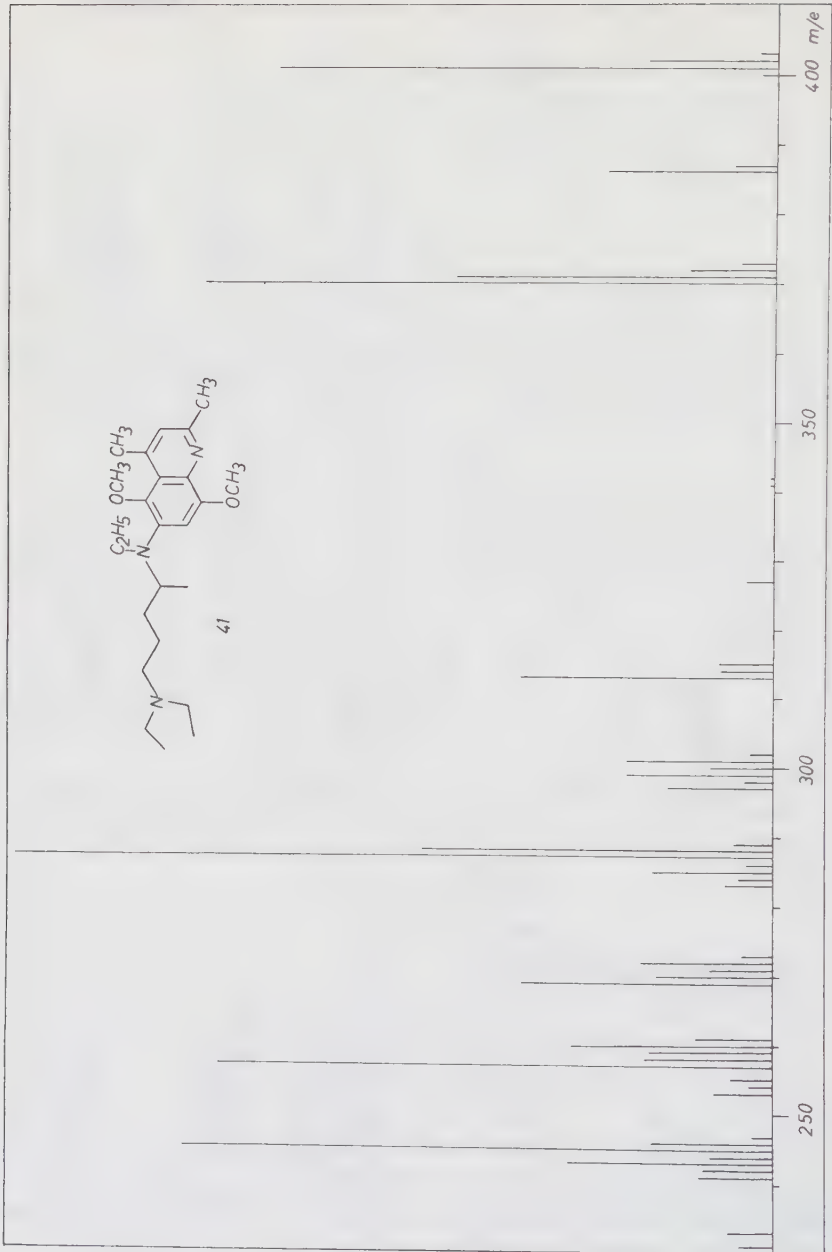
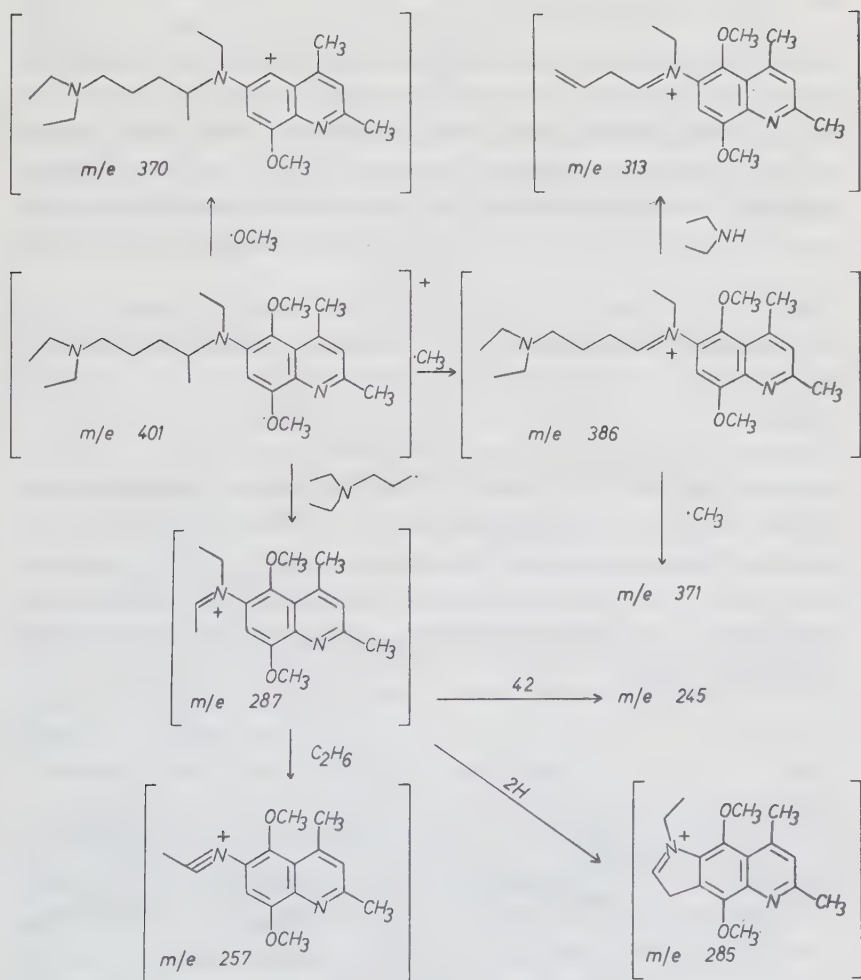


Abbildung 5



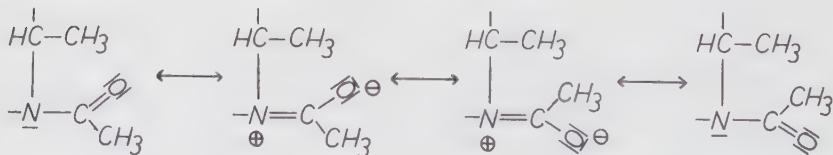
FRAGMENTIERUNGSSCHEMA



Reduktion von 40 nur wenig 6-[N-(4-Diäthylamino-1-methyl-butyl)-N-äthylamino]-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (41) neben viel 39 erhalten werden. Trennen ließen sich 39 und 41 mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie.

Zur Sicherung der Struktur der N-äthylierten Verbindung 41 wurden die IR- und NMR-Spektren von 39 und 40 mit denen von 41 verglichen sowie das Massenspektrum von 41 aufgenommen. Das IR-Spektrum (Abb. 3) von 39 in Kaliumbromid zeigt bei 3600 cm^{-1} eine N-H-Valenzschwingungsbande. Im Spektrum von 40 tritt das C=O eines tertiären Amids als scharfe Bande bei 1650 cm^{-1} auf. Beide Banden fehlen im Spektrum von 41.

In den NMR-Spektren (Abb. 4), in Deuteriochloroform gemessen, erscheinen im wesentlichen die gleichen Protonensignale. Im Spektrum von 39 erscheint das Proton am sekundären Stickstoff als Duplett bei $\tau = 4,08$, während dieses Signal bei 40 und 41 fehlt. Im Spektrum von 40 ergeben die Protonen der Acetylgruppe ein Signal als Singulett bei $\tau = 1,91$. Merkwürdigerweise erscheinen bei 40 die Protonen der Methylverzweigung der Seitenkette als doppeltes Duplett bei $\tau = 1,19$ und $1,22$. Die verschiedenen Resonanzen beruhen wahrscheinlich darauf, daß die Acetaminogruppe infolge ihrer Mesomeriefähigkeit eine fixierte C-N-Bindung mit gewissem Doppelbindungscharakter besitzt, die zwei verschiedene Anordnungen verständlich macht:



Das Spektrum von 41 weist ein Quartett bei $\tau = 3,13$ auf, das den CH_2 -Protonen der N-Äthylgruppe zukommt.

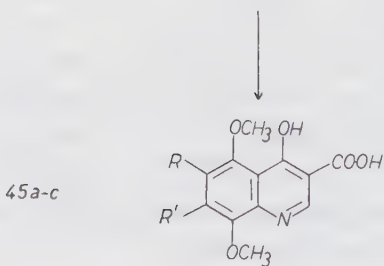
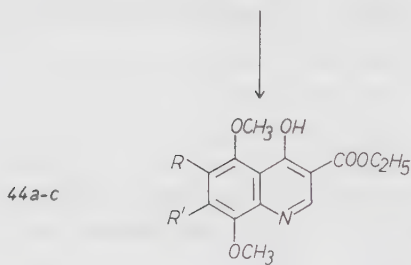
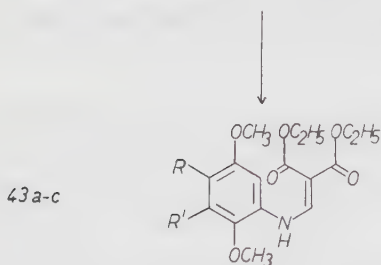
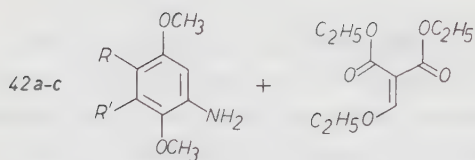
Das Massenspektrum von 41 (Abb.5, Schema 1) zeigt das Molekülion m/e 401 und das doppelt geladene Molekülion m/e 200,5 . Weitere stärkere Peaks im oberen Bereich des Spektrums ergeben die Bruchstücke m/e 386, m/e 371, m/e 370, m/e 342, m/e 313, m/e 287, m/e 285, m/e 257 und m/e 245. Der kleine, breite Peak ist durch ein metastabiles Ion $m = 341,5$ verursacht, welches von dem Zerfall des Teilchens m/e 401 zum Bruchstück m/e 370 zwischen Beschleunigung und Registrierung herrührt.

5. 4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin-3-carbonsäure-äthylester
und daraus hergestellte Verbindungen

(Formelschema 6)

Aus substituierten Anilinen und Äthoxymethylen-malonester erhält man durch Erhitzen unter Alkoholaustritt Anilinomethylen-malonester, die durch thermischen Ringschluß nach Conrad - Limpach ¹⁸⁾ in Diphyl zu 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäureestern cyclisiert werden. Durch Verseifen mit Lauge bilden sich 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäuren, die durch Erhitzen in Diphyl zu 4-Hydroxy-chinolinen decarboxyliert werden können. Diese zu 4-Hydroxy-chinolinen führende Synthese ^{70, 72)} ist zum ersten Mal von R.G. Gould und W.A. Jacobs ³⁰⁾ beschrieben worden und wird neuerdings häufiger verwendet, da gewisse 4-Hydroxy-chinoline interessante chemotherapeutische Eigenschaften besitzen ^{89, 84, 9, 47)}.

FORMELSCHEMA 6



	R	R'
a	H	H
b	H	NO ₂
c	Cl	H

Ganz analog wurden aus 2.5-Dimethoxy-anilin (42 a), 3-Nitro-2.5-dimethoxy-anilin (42b) und 4-Chlor-2.5-dimethoxy-anilin (42c) die entsprechend substituierten Anilinomethylen-malonester 43 a-c, 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäureester 44 a-c und 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäuren 45 a-c gewonnen.

Für die Prüfung der in dieser Arbeit beschriebenen basisch alkylierten Amino-chinoline auf Verträglichkeit und Malariawirksamkeit danke ich Herrn Dr. E. F i n k, Leiter des biologischen Prüfungslaboratoriums am Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg.

Für die mit dem 60 Mhz-Gerät der Firma JEOL, Tokio, im Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg erhaltenen ¹H-NMR-Spektren und deren verständnisvolle Diskussion danke ich Herrn Univ.-Doz. Dr. K. G e i b e l.

Für das mit dem CH-4-Gerät der Firma VARIAN-ATLAS erhaltene Massenspektrum und dessen Diskussion danke ich Herrn Dr. A. H a a g, Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg.

Für die Aufnahmen der IR-Spektren mit dem Infracord-Spectrophotometer der Firma PERKIN-ELMER danke ich Frau H. S c h o r r.

Für die Bestimmung der HNP- und pK - Werte danke ich Frau G. S t e i n a u.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert, zu ihrer Bestimmung diente ein Kupferblock nach Lindström.

Die Titrationen der Basen in wasserfreien Lösungsmitteln, die Bestimmung der HNP-Werte in Acetonitril und der pK - Werte in Wasser sowie die Oxydationsversuche der Basen wurden am Titrigraph, bestehend aus Titrator TTT 1 c, Autobürette ABU 1b oder ABU 12 mit Abschirmsatz und Schreiber SBR 2c, der Firma RADIOMETER, Kopenhagen, durchgeführt. Bei den Titrationen der Basen in wasserfreien Lösungsmitteln dienten als Elektroden die Radiometer-Glaselektrode G 202 C und die Radiometer-Kalomel-Elektrode K 401. Als Lösungsmittel wurden Eisessig, Acetanhydrid oder Acetonitril verwendet. Titriert wurde mit einer 0,1 n Perchlorsäure-Lösung in wasserfreiem Dioxan.

Zur Bestimmung der HNP-Werte (HNP = Halb-Neutralisations-Potential) wurden 0,05 mMol der zu untersuchenden Substanz in 20 ml Acetonitril gelöst und mit 0,1 n HClO_4 in Dioxan titriert. Von dem aus der Titrationsskurve bei 50 % Neutralisation ermittelten Potential + 500 mV wurde das bei 50 % Neutralisation ermittelte Potential einer am gleichen Tag in Acetonitril titrierten Probe Pyramidon^R abgezogen. Das errechnete Potential stellt den HNP-Wert dar.

Die Bestimmung der pK-Werte erfolgte potentiometrisch. 0,01 mMol des zu untersuchenden Salzes wurden in 2 ml 0,3 m Kaliumchlorid-Lösung gelöst, mit 1 ml Wasser und 0,05 ml 0,1 n Salzsäure versetzt und die Lösung mit dem oben beschriebenen Titriergerät mit 0,1 n Kalilauge titriert. Als Elektroden dienten die Radiometer-Glaselektrode G 222 C und die Radiometer-Kalomel-Elektrode K 4112. Die pK_s -Werte wurden gra-

phisch aus den Titrationskurven ermittelt.

Die Bestimmung der Oxydationsgeschwindigkeit erfolgte ebenfalls potentiometrisch. 0,015 mMol des zu untersuchenden Salzes wurden in 2 ml Wasser gelöst und mit 2 ml einer Lösung versetzt, die 0,1 Mol $K_3[Fe(CN)_6]$ und 0,02 Mol $K_4[Fe(CN)_6]$ zum Liter gelöst enthielt. Mit dem oben beschriebenen Titriergerät wurde dann unter pH-stat-Bedingungen bei fest eingestelltem pH-Wert mit 0,1 n Kalilauge titriert. Der üblicherweise im Schreiber SBR 2 c als Schreibwalzenantrieb verwendete Motor mit der Bezeichnung 4 rev/min wurde dabei gegen einen Motor mit der Bezeichnung 0,5 rev/min ausgetauscht. Als Elektroden dienten die Radiometer-Glaselektrode G 222 C und die Radiometer-Kalomel-Elektrode K 4112.

Die angegebenen Stickstoffbestimmungen nach Dumas wurden bei A. Bernhardt, Mülheim/Ruhr, ausgeführt. Zu ihrer Berechnung lag die Atomgewichtstabelle mit dem Wert $C = 12,011$ zugrunde.

Analysenproben wurden, wenn nicht anders angegeben, 24 Stdn. über Phosphorpentoxid i. Vak. bei Raumtemperatur getrocknet.

Bei der Dünnschichtchromatographie (DC) wurde Kieselgel G nach Stahl der Firma E. MERCK AG., Darmstadt, verwendet. Die Chromatogramme wurden in luftdicht verschlossenen, mit Filtrierpapier ausgekleideten Glasküvetten entwickelt. Die Angabe der Steighöhen erfolgte in Form der R_f -Werte = $R_f \times 100$ ⁸⁶⁾. Zur Entwicklung der Chromatogramme dienten folgende Gemische:

Fließmittel 1	=	Benzol	90 ml,	Diäthylamin	10 ml
Fließmittel 2	=	Benzol	80ml,	Diäthylamin	10 ml, Methanol 10 ml
Fließmittel 3	=	Benzol	40 ml,	Triäthylamin	2 ml, Methanol 40 ml
Fließmittel 4	=	Benzol	50 ml,	Methanol	25 ml, Eisessig 25 ml
Fließmittel 5	=	Benzol	90 ml,	Pyridin	10 ml

Fließmittel 6 = Benzol 90 ml, Triäthylamin 10 ml
Fließmittel 7 = Cyclohexan 90 ml, Diäthylamin 5 ml
Fließmittel 8 = Cyclohexan 90 ml, Diäthylamin 10 ml

Zum Nachweis wurden die entwickelten Chromatogramme unter UV - Bestrahlung im Fluotest-Gerät "Original Hanau" der Quarzlampen GmbH., Hanau, betrachtet. Fluoreszierende Flecken wurden umrandet. Anschließend wurden die Platten mit einer 0,04-proz. Fluoreszein-Natrium-Lösung besprüht und erneut im UV-Licht betrachtet. Nicht fluoreszierende Flecken erschienen dabei als dunkle Flecken auf gelbgrün fluoreszierendem Untergrund.

Die Säulenchromatographie erfolgte entweder an neutralem Aluminiumoxid WOELM oder an saurem Aluminiumoxid der Firma GIULINI, jeweils Aktivitätsstufe 1. Bei der Elution wurden in der Regel Fraktionen von 30 - 80 ml aufgefangen.

Die präparative Schichtchromatographie erfolgte auf mit Kieselgel PF²⁵⁴ für die präparative Schichtchromatographie der Firma E. MERCK beschichteten Glasplatten, 20 x 20 cm, deren Kanten durch aufgeklebte Glasstreifen überhöht waren. Beim Gießen wurde für jede Platte 80 ml einer Suspension verwendet, die aus 150 g des Kieselgels und 370 ml Wasser bereitet worden war. Die beschichteten Platten wurden vor Gebrauch bei 120° aktiviert. Die Entwicklung erfolgte in luftdicht verschlossenen Glas-
kuvetten, deren Wände mit Filtrierpapier ausgekleidet waren. Nach dem Entwickeln wurden die gewünschten reinen Zonen mit einem Spatel abgehoben. Die adsorbierte Substanz wurde durch mehrmalige Behandlung mit Methanol vom Kieselgel abgelöst.

Unter Ligroin ist das bei 90-100°, unter Benzin das bei 60-70° und unter Petroläther das bei 40-60° siedende Gemisch flüssiger Kohlenwasserstoffe, unter Alkohol 96-proz. Äthanol, vergällt mit 1 % Petroläther,

unter Diphyl eine Mischung aus 73 Teilen Diphenyläther und 27 Teilen Diphenyl und unter Diglyme 96-proz. Bis-(2-methoxy-äthyl)-äther zu verstehen. Als Chloroform diente Chloroform DAB 7, stabilisiert mit 1 % Äthanol, als Aktivkohle Medizinische Kohle DAB 7 und als Celite benutzte man Celite 503 der JOHNS-MANVILLE Intern. Corp., New York. Als K u h n - Katalysator stand ein Präparat der Fa. DEGUSSA, Bariumsulfat mit 5 % Palladium zur Verfügung, als Raney-Nickel ein gebrauchsfertiges Präparat der Farbenfabriken BAYER A.G.

Unter Vakuum (i. Vak.) ist das mit der Wasserstrahlpumpe erreichbare Vakuum zu verstehen. Zum Eindampfen i. Vak. wurde in der Regel ein BÜCHI-ROTAVAPOR R verwendet, dessen Wasserbadtemperatur wahlweise 30 - 90^o betrug.

Die Hydrierungen unter Druck wurden mit einer PARR-Apparatur der Firma PARR-INSTRUMENT-COMPANY, Inc., Moline, Illinois, USA, durchgeführt.

1. Basisch alkylierte 6-Amino-4-dialkylamino-chinoline

4-Dimethylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (2a)

12 g (50 mMol) 4-Chlor-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (1) ¹¹⁾ wurden in einem Edelstahlautoklaven von 40 ml Inhalt in einer Eis - Kochsalz-Mischung auf -15° abgekühlt. Aus einer ebenfalls vorgekühlten Gasdruckdose mit Regulierventil (FLUKA) wurden 20 ml (380 mMol) Dimethylamin hinzugegeben. Die Stahlbombe wurde verschlossen und 24 Std. bei 100° im Trockenschrank aufbewahrt. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz in 50 ml Benzol aufgenommen, das kristalline Dimethylaminhydrochlorid abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Es wurde an einer Säule Aluminiumoxid "neutral", 10 cm, 2,5 cm ϕ , chromatographiert und mit 60 ml Benzol eluiert. Das Eluat wurde i. Vak. eingedampft und ergab 7,2 g (58 % d. Th.) hellgelbes Öl, das nach mehrwöchigem Stehen bei 5° zu einer farblosen Kristallmasse erstarrte. 2a schmolz bei $83 - 84,5^{\circ}$ und zeigte im DC mit dem Fließmittel 1 einen im UV-Licht schwach blaugrün fluoreszierenden Fleck mit R_f 47.

12,95 mg Substanz (in Eisessig): 0,531 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (246,3)	Ber. : Äquiv.-Gew.	246,3
	Gef. : Äquiv.-Gew.	244,1

6-Nitro-4-dimethylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (3a)

5 g (20 mMol) 4-Dimethylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (2a) wurden in 12 ml Acetanhydrid suspendiert. Unter Rühren wurde eine bei 0° hergestellte Mischung aus 3,5 ml (52 mMol) Salpetersäure (d = 1,4) und 12 ml Acetanhydrid bei Raumtemperatur zugetropft. Dabei stieg die Reaktionstemp. an; erreichte sie 40°, wurde der Ansatz vorübergehend in einem Eisbad gekühlt. Nach der Zugabe, bei der sich die gelbe Suspension allmählich löste, wurde noch 1/2 Stde. weitergerührt. Die rote Lösung wurde auf Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung bis pH 8 versetzt. Es entstand ein gelber Niederschlag, der nach längerem Stehen abgenußt, mit Wasser gründlich gewaschen und getrocknet wurde. Das gelbe Pulver wurde in einer Mischung aus 200 ml Benzin und 10 ml Benzol heiß gelöst und filtriert. Aus dem Filtrat kristallisierten 5,2 g (88 % d. Th.) 3a in leuchtend orangefarbenen Kristallnadeln vom Schmp. 129-130°. Im DC mit dem Fließmittel 1 war ein gelber Fleck mit hRf 54 zu sehen.

10,8 mg Substanz (in Eisessig): 0,377 ml 0,1 n HClO₄

C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₄ (291,3)	Ber. : Äquiv.-Gew.	291,3
	Gef. : Äquiv.-Gew.	286,3

6-Amino-4-dimethylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (4a)

4 g (13,7 mMol) 6-Nitro-4-dimethylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (3a) wurden in 200 ml Aceton gelöst und nach Zusatz von zwei Spatelspitzen Raney-Nickel in einer Hydrierente bei Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme der doppelten berechneten Menge Wasserstoff, die sehr rasch erfolgte, wurde die Hydrierung abgebrochen. Es wurde vom Kataly-

sator abfiltriert und das gelb gefärbte Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand, ein rotes Öl, erstarrte nach Zugabe einiger Tropfen Cyclohexan zu einer gelben, festen Masse. Diese wurde aus einem Gemisch aus 40 ml Cyclohexan und 10 ml Benzol kristallisiert. Man gewann gelbgrüne, filzige Kristalle von 4a in einer Ausbeute von 3,2 g (67,5 % d. Th.), die Cyclohexan eingebaut enthielten und in einem Intervall von 65-75° schmolzen. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich ein im UV-Licht blau fluoreszierender Fleck mit hRf 25.

12,4 mg Substanz (in Eisessig) : 0,725 ml 0.1 n HClO₄

$C_{14}H_{19}N_3O_2 \cdot C_6H_{12}$ (345,49) Ber. : Äquiv.-Gew. 172,7
Gef. : Äquiv.-Gew. 171

4-Dimethylamino-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (5a)

Die Mischung von 1,5 g (5,8 mMol) 6-Amino-4-dimethylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (4a), 2 g (8,7 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurde in einem offenen Reagenzglas im Ölbad erhitzt. Bei 150° begann das Reaktionsgemisch zu schäumen. Innerhalb 10 Min. wurde die Temp. auf 170° gebracht und noch kurz auf 180° gesteigert. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in 100 ml Methanol gelöst, die Lösung mit 50 mg Platinoxid versetzt und bei 5 at Wasserstoff über Nacht in einer Parr-Hydrierapparatur hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde 3 Stdn. am Rotationsverdampfer unter Durchleiten eines Luftstroms durch eine Kapillare bei Wasserstrahlvakuum im siedenden Wasserbad belassen. Dann wurde er in 10 ml Cyclohexan gelöst und die Lösung an einer Säule Aluminiumoxid "neutral", 8 cm, 1,5 cm Ø, chro-

matographiert. Eluiert wurde mit Cyclohexan und Benzol. Die dünn-
schicht-
chromatographisch einheitlichen Fraktionen wurden vereinigt und i. Vak.
eingedampft. Man erhielt ein blaßgelbes Öl von 5a in einer Menge von
1,45 g (62,7 % d. Th.), das im DC mit dem Fließmittel 1 einen im
UV-Licht blau fluoreszierenden Fleck mit R_f 47 zeigte.

11,1 mg Substanz (in Acetanhydrid):

$C_{23}H_{38}N_4O_2$ (402,59)	1. Umschlagpunkt: 0,539 ml 0.1 n $HClO_4$
Ber. : Äquiv.-Gew.	201,3
Gef. : Äquiv.-Gew.	206,1
	2. Umschlagpunkt: 0,803 ml 0.1 n $HClO_4$
Ber. : Äquiv.-Gew.	134,2
Gef. : Äquiv.-Gew.	138,2

4-Diäthylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (2b)

12 g (50 mMol) 4-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (1) ¹¹⁾
wurden in 18 g (250 mMol) Diäthylamin suspendiert, die Suspension in
eine starkwandige Glasampulle von 60 ml Inhalt eingeschmolzen und 36
Std. bei 120° im Bombenofen aufbewahrt. Nach Abkühlen auf Raumtemp.
wurde von dem kristallinen Niederschlag des Diäthylamin-hydrochlorids
abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Zurück blieb ein dunkel-
grünes Öl, das in Benzol gelöst und an einer Säule Aluminiumoxid "neutral",
10 cm, 2,5 cm Ø, chromatographiert wurde. Es wurde mit 70 ml Ben-
zol eluiert und das Eluat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand, ein blaß-
gelbes, bald erstarrendes Öl, wurde aus 20 ml Benzin kristallisiert. Man
erhielt in einer Ausbeute von 10 g (72 % d. Th.) 2b als farbloses, fein-
kristallines Pulver mit dem Schmp. 80,5 - 82°. Im DC mit dem Fließ-

mittel 1 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 50 .

23,8 mg Substanz (in Acetonitril): 0,854 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (274,37)	Ber. : Äquiv. -Gew.	274,4
	Gef. : Äquiv. -Gew.	278,7

6-Nitro-4-diäthylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (3 b)

In eine Suspension von 5,4 g (20 mMol) 4-Diäthylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (2b) in 12 ml Acetanhydrid wurde bei Raumtemp. eine bei 0° hergestellte Mischung aus 3,5 ml (52 mMol) Salpetersäure der Dichte 1.4 und 12 ml Acetanhydrid unter Rühren zugetropft. Die Mischung verfestigte sich vorübergehend, löste sich aber bei weiterer Zugabe wieder auf. Die rote Lösung wurde noch 1/2 Stde. gerührt, auf Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung auf pH 8 gebracht. Der gelbe, flockige Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das getrocknete Rohprodukt wurde aus 200 ml Ligroin kristallisiert. Es wurden 5,4 g (86 % d.Th.) 3b als goldgelbe, lange Kristallnadeln gewonnen, die bei 142-143° schmolzen. Im DC mit dem Fließmittel 1 war ein gelber Fleck mit hRf 58 sichtbar.

19,3 mg Substanz (in Eisessig): 0,609 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (319,37)	Ber. : Äquiv. -Gew.	319,4
	Gef. : Äquiv. -Gew.	316,8

6-Amino-4-diäthylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (4b)

4,8 g (15 mMol) 6-Nitro-4-diäthylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (3b) wurden in 200 ml Aceton gelöst und nach Zusatz von Raney-Nickel in einer Hydrierente bei Normaldruck hydriert, bis nach wenigen Stunden die zweifache berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen war. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand zweimal aus Ligroin kristallisiert. Man erhielt 4b als farblo- ses, leicht graustichiges Pulver in einer Menge von 3,1 g (71,3 % d. Th.) und vom Schmp. 122-123°. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 19.

11,7 mg Substanz (in Eisessig): 0,802 ml 0.1 n HClO₄

C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₂	(289,38)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	144,7
		Gef.:	Äquiv.-Gew.	145,9

4-Diäthylamino-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (5b)

1,5 g (5 mMol) 6-Amino-4-diäthylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (4b), 2 g (8,6 mMol) 1-Diäthylamino-4.4-diäthoxy-pentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurden in einem Reagenzglas gemischt und im Paraffinbad auf 170° erhitzt. Der Ansatz wurde 5 Min. auf dieser Temp. gehalten, dann kurz auf 190° erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raum-temp. wurde in 100 ml Methanol aufgenommen. Die Lösung wurde mit 50 mg Platinoxid versetzt und über Nacht in einer Parr-Hydrierapparatur bei 5 at hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 5 ml 18-proz. Salzsäure ge-

löst und 10 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde mit konz. Ammoniaklösung bis pH 8 versetzt und dreimal mit 15 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in Cyclohexan gelöst und die Lösung auf eine Säule Aluminiumoxid "neutral", 10 cm, 1,5 cm ϕ , gegeben. Es wurde mit Cyclohexan und Benzol eluiert. Die Fraktionen, die nur das gewünschte Endprodukt enthielten, wurden vereinigt, i. Vak. eingedampft und in wenig Chloroform gelöst. Mit dieser Lösung wurde auf zwei Dickschichtplatten eine bandförmige Startlinie aufgetragen. Die Platten wurden im Fließmittel 1 entwickelt. Die sich in der Mitte befindlichen gelben, im UV-Licht blau fluoreszierenden Zonen wurden feucht heruntergekratzt und mit Methanol digeriert. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Cyclohexan gelöst und die Lösung erneut filtriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhielt man 5b in einer Ausbeute von 1,2 g (54 % d. Th.) als gelbrotes, zähes Öl, das im DC mit dem Fließmittel 1 im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck mit R_f 45 zeigte.

15,45 mg Substanz (in Acetanhydrid):

$C_{25}H_{42}N_4O_2$ (430,64) 1. Umschlagspunkt: 0,685 ml 0,1 n $HClO_4$

Ber. : Äquiv. -Gew. 215,3

Gef. : Äquiv. -Gew. 225,5

2. Umschlagspunkt: 1,070 ml 0,1 n $HClO_4$

Ber. : Äquiv. -Gew. 143,5

Gef. : Äquiv. -Gew. 149,2

4-Dipropylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (2c)

Eine Suspension von 12 g (50 mMol) 4-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (1) ¹¹⁾ in 25 g (250 mMol) Dipropylamin wurde in eine dickwandige Ampulle von 80 ml Inhalt eingeschmolzen und 36 Std., bei 125° im Bombenofen aufbewahrt. Nach dem Erkalten und Öffnen wurde der aus Dipropylamin-hydrochlorid bestehende, kristalline Niederschlag abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Man erhielt ein rotes Öl, das in 20 ml heißem Benzin gelöst wurde. Die Lösung wurde mit einer Spatelspitze Kohle aufgekocht und filtriert. Nach dem Erkalten bildeten sich beim Anreiben mit einem Glasstab farblose Kristalle in einer Ausbeute von 11,3 g (74 % d. Th.). Eine Probe wurde in Benzol gelöst und die Lösung auf eine kurze Säule Aluminiumoxid "neutral" gegeben. Es wurde mit Benzol eluiert. Nach Eindampfen des Eluats blieb ein hellgelbes Öl zurück, das beim Aufbewahren im Kühlschrank zu einer farblosen, kristallinen Masse erstarrte. 2c schmolz bei 77-78° und zeigte im DC mit dem Fließmittel 1 im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck mit hRf 53.

15,4 mg Substanz (in Eisessig) : 0,507 ml 0,1 n HClO₄

$C_{18}H_{26}N_2O_2$ (302,42)	Ber. : Äquiv.-Gew.	302,4
	Gef. : Äquiv.-Gew.	303,9

6-Nitro-4-dipropylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (3c)

7,5 g (25 mMol) 4-Dipropylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (2c) wurden in 15 ml Acetanhydrid suspendiert. Unter Rühren wurde eine bei 0° hergestellte Mischung aus 4,4 ml (63 mMol) Salpetersäure der Dichte 1,4 und 15 ml Acetanhydrid zugetropft. Während der Zugabe stieg die Reaktionstemperatur bis 40°. Es wurde noch eine Stde. weitergerührt.

Die rote Lösung wurde auf Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung bis pH 8 versetzt. Es entstand eine schmierige, gelbe Fällung, von der die überstehende, trübe Lösung abdekantiert und mit Chloroform extrahiert wurde. Der Niederschlag wurde in Chloroform gelöst und mit den Chloroformauszügen vereinigt. Sie wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man ein dunkelrotes Öl. Es wurde unter Zusatz von Kohle in kochendem Ligroin gelöst und filtriert. Aus dem Filtrat kristallisierten beim Abkühlen 6,8 g rotbraune Kristalle. Eine nochmalige Kristallisation aus Benzin erbrachte 5,5 g 3c als orangefarbenes, kristallines Pulver vom Schmp. 114-116°. Durch Einengen der Mutterlauge wurde noch 1 g Substanz gewonnen. Insgesamt betrug die Ausbeute 6,5 g (73,4 % d.Th.). Im DC mit dem Fließmittel 1 war ein gelber Fleck mit hRf 64 zu sehen.

15,5 mg Substanz (in Eisessig): 0,447 ml 0.1 n HClO₄
 $C_{18}H_{25}N_3O_4$ (347,42) Ber. : Äquiv.-Gew. 347,4
Gef. : Äquiv.-Gew. 347,0

6-Amino-4-dipropylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (4c)

2,8 g (8 mMol) 6-Nitro-4-dipropylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (3c) wurden in 200 ml Aceton gelöst, mit zwei Spatelspitzen Raney-Nickel versetzt und in einer Hydrierente bei Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme der doppelten berechneten Wasserstoffmenge wurde vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Man erhielt ein hellgelbes Pulver, das nach Kristallisation aus 10 ml Aceton 1,1 g (43 % d.Th.) 4c als farblose, filzige Nadeln vom Schmp. 76-78° ergab. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 27.

15,0 mg Substanz (in Eisessig) : 0,916 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$	(317,44)	Ber. : Äquiv.-Gew.	158,7
		Gef. : Äquiv.-Gew.	163,8

4-Dipropylamino-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (5c)

Eine Mischung aus 1,5 g (4,7 mMol) 6-Amino-4-dipropylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (4c), 2 g (8,7 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurden im Paraffinbad erhitzt. Bei 70° klärte sich das Reaktionsgemisch; bei 130° setzte starkes Schäumen ein; 10 Min. wurde der Ansatz auf dieser Temp. gehalten; anschließend wurde innerhalb 10 Min. auf 170° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in 100 ml Methanol aufgenommen und nach Zusatz von 50 mg Platinoxid in einer Parr-Hydrierapparatur bei 5 at über Nacht hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde in 2n Salzsäure gelöst, die Lösung mit verdünnter Ammoniaklösung bis pH 8 versetzt und dreimal mit 15 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Extraktionsmittels wurde das Eindampfen i. Vak. im siedenden Wasserbad unter Durchleiten eines Luftstroms durch eine Kapillare für 3 Stdn. fortgesetzt. Der Rückstand, ein zähes, dunkelrotes Öl, wurde in 5 ml Cyclohexan gelöst und die Lösung an einer Säule Aluminiumoxid "neutral", 7 cm, 1,5 cm ϕ , chromatographiert. Eluiert wurde mit Cyclohexan und Benzol. Die nach DC einheitlichen Fraktionen wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Man erhielt 5c als zähes, rötlichgelbes Öl in einer Ausbeute von 1,4 g (62,7 % d.Th.). Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 55.

19,4 mg Substanz (in Acetanhydrid):

$C_{27}H_{46}N_4O_2$ (458,69)	1. Umschlagspunkt: 0,832 ml 0,1 n $HClO_4$
	Ber.: Äquiv.-Gew. 229,3
	Gef.: Äquiv.-Gew. 233,3
	2. Umschlagspunkt: 1,280 ml 0,1 n $HClO_4$
	Ber.: Äquiv.-Gew. 152,6
	Gef.: Äquiv.-Gew. 151,6

4-Dibutylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (2 d)

12 g (50 mMol) 4-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (1) ¹¹⁾
wurden in 32 g (250 mMol) Dibutylamin suspendiert und 48 Stdn. im
Ölbad bei 150° gehalten. Nach kurzer Zeit löste sich die Mischung; dann
begannen sich farblose Kristallplättchen von Dibutylamin-hydrochlorid ab-
zuscheiden. Nach dem Erkalten wurden sie abgenutscht und mit Benzol nach-
gewaschen. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand
wurde in 10 ml Benzol gelöst und an einer Säule Aluminiumoxid "neutral",
10 cm, 2,5 cm ϕ , chromatographiert. Es wurde mit 70 ml Benzol elu-
iert. Nach Abdampfen des Benzols wurde das hellrote Öl einige Tage i. Vak.
über Phosphorpentoxid aufbewahrt. Dann wurde es in 10 ml heißem Benzin
gelöst. In der Lösung bildete sich nach längerem Stehen bei -10° ein
blaßgelber, kristalliner Niederschlag. Er wurde abfiltriert, mit wenig Ben-
zin gewaschen und erneut genau so kristallisiert. Man erhielt 2d in einer
Ausbeute von 8,5 g (51 % d. Th.) als farbloses, gelbstichiges, kristal-
lines Pulver mit dem Schmp. 48-50°. Im DC mit dem Fließmittel 1
zeigte sich im UV-Licht ein schwach blaugrün fluoreszierender Fleck mit
hRf 50.

15,1 mg Substanz (in Eisessig): 0,459 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ (330,48)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	330,5
	Gef.:	Äquiv.-Gew.	329,2

6-Nitro-4-dibutylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (3 d)

In eine Suspension von 6,6 g (20 mMol) 4-Dibutylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (2 d) in 12 ml Acetanhydrid wurde unter Rühren bei Raumtemp. eine bei 0° hergestellte Mischung aus 3,5 ml (50 mMol) Salpetersäure der Dichte 1,4 und 12 ml Acetanhydrid in kleinen Portionen eingetragen. Es entstand eine rote Lösung, die sich bis auf 40° erwärmte. Sie wurde 45 Min. gerührt, auf Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung bis pH 8 versetzt. Der rote, zähe Niederschlag wurde in Chloroform gelöst und die überstehende trübe Lösung mit Chloroform extrahiert. Beide Auszüge wurden vereinigt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand, ein rotes Öl, wurde in 10 ml Benzol gelöst und die Lösung auf eine Säule Aluminiumoxid "neutral", 6 cm, 2,5 cm Ø, gegeben. Sie wurde mit Benzol erschöpfend eluiert. Nach Eindampfen des Eluats i. Vak. wurde das ölige Produkt zur Kristallisation in 10 ml heißem Benzin gelöst. Beim Aufbewahren der Lösung im Kühlschrank schied sich eine gelbe, kristalline Masse ab. Durch Verreiben erhielt man 6,7 g (90 % d. Th.) 3 d als gelbes Kristallpulver, das bei 73-75° schmolz. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich ein gelber Fleck mit R_f 60.

16,2 mg Substanz (in Eisessig): 0,439 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ (375,48)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	375,5
	Gef.:	Äquiv.-Gew.	369

6-Amino-4-dibutylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (4 d)

3,8 g (10 mMol) 6-Nitro-4-dibutylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (3d) wurden in 200 ml Aceton gelöst und in einer Hydrierente mit Raney-Nickel als Katalysator bei Normaldruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme verlief sehr rasch. Es wurde vom Katalysator abfiltriert und das gelbe, blau fluoreszierende Filtrat i. Vak. auf 20 ml eingengt. Beim Stehen im Kühlschrank kristallisierten aus der Lösung graue, filzige Nadeln. Sie wurden ein zweites Mal aus 5 ml Aceton kristallisiert. Man erhielt in einer Ausbeute von 1,7 g (48,6 % d.Th.) 4d als farbloses, graustichiges, kristallines Pulver mit dem Schmp. 133-135°. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 24.

16,2 mg Substanz (in Eisessig): 0,395 ml 0.1 n HClO₄

C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₂	(345,49)	Ber. : Äquiv.-Gew.	172,7
		Gef. : Äquiv.-Gew.	173,3

4-Dibutylamino-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (5 d)

1,5 g (4,3 mMol) 6-Amino-4-dibutylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (4d), 2 g (8,7 mMol) 1-Diäthylamino-4.4-diäthoxy-pentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurden zusammen im Paraffinbad erhitzt. Bei 150° begann das Reaktionsgemisch zu schäumen. Es wurde 10 Min. bei 160° gehalten und anschließend kurz auf 190° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die rote, ölige Lösung in 100 ml Methanol aufgenommen, mit 50 mg Platinoxid versetzt und in einer Parr-Hydrierapparatur bei 5 at Wasserstoff über Nacht hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das

Methanol i. Vak. abgezogen. Das zurückbleibende Öl wurde in 10 ml 2n Salzsäure gelöst, die Lösung mit verdünnter Ammoniaklösung bis pH 8 versetzt und dreimal mit je 15 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformauszüge wurden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde 3 Stdn. im siedenden Wasserbad bei Wasserstrahlvakuum unter gleichzeitigem Durchleiten eines Luftstroms durch eine Kapillare belassen. Dann wurde er in 10 ml Benzol gelöst und auf eine Säule Aluminiumoxid "neutral", 7 cm, 1,5 cm ϕ , gegeben. Es wurde nacheinander mit Benzol und Benzol/Essigester (1 + 1) eluiert. Die ersten Fraktionen enthielten nur das gewünschte Endprodukt. Sie wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Man erhielt in einer Ausbeute von 1,3 g (61,5 % d. Th.) 5 d als rotes, zähes Öl, das im DC mit dem Fließmittel 1 im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck mit h_{RF} 50 zeigte.

15,5 mg Substanz (in Eisessig):

$C_{29}H_{50}N_4O_2$	(486,75)	1. Umschlagspunkt:	0,635 ml 0.1 n $HClO_4$
		Ber.:	Äquiv. -Gew. 243,4
		Gef.:	Äquiv. -Gew. 244,2
		2. Umschlagspunkt:	0,935 ml 0.1 n $HClO_4$
		Ber.:	Äquiv. -Gew. 162,3
		Gef.:	Äquiv. -Gew. 165,9

4-(4-Methyl-piperazino)-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (2 e)

Eine Suspension von 12 g (50 mMol) 4-Chlor-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (1) ¹¹⁾ in 27 g (300 mMol) N-Methyl-piperazin wurde unter Rühren 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach Entfernen des überschüssigen Amins i. Vak. wurde der ölige Rückstand in Benzol aufgenommen, die Lösung

filtriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Man erhielt ein braunes Pulver, das aus 150 ml Ligoirio kristallisiert wurde. Es fiel in einer Ausbeute von 11 g (72 % d. Th.) 2e in schwach braunstichigen Kristallnadelchen an, die bei 138-139^o schmolzen. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 34.

13,4 mg Substanz (in Eisessig): 0,882 ml 0,1 n HClO₄

C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₂	(301,39)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	150,7
		Gef.:	Äquiv.-Gew.	152

6-Nitro-4-(4-methyl-piperazino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (3e)

2,1 g (7 mMol) 4-(4-Methyl-piperazino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (2e) wurden in 7 ml Acetanhydrid suspendiert. Unter Rühren wurde in kleinen Anteilen eine bei 0^o hergestellte Mischung aus 2,1 ml (30 mMol) Salpetersäure (d = 1,4) und 7 ml Acetanhydrid bei Raumtemp. zugegeben. Es entstand eine rote Lösung, die 1/2 Stde. weitergerührt und dann auf Eis gegossen wurde. Mit Natronlauge wurde alkalisch gemacht. Der gelbe Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen aus Ligoirio kristallisiert. Man erhielt 1,5 g (62 % d. Th.) 3e als gelbes, kristallines Pulver mit dem Schmp. 166-167^o. Im DC mit dem Fließmittel 1 war ein gelber Fleck mit hRf 35 sichtbar.

14,3 mg Substanz (in Eisessig): 0,809 ml 0,1 n HClO₄

C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₄	(346,39)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	173,2
		Gef.:	Äquiv.-Gew.	176,7

6-Amino-4-(4-methyl-piperazino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (4 e)

3,4 g (10 mMol) 6-Nitro-4-(4-methyl-piperazino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (3e) wurden in 250 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von zwei Spatelspitzen Raney-Nickel in einer Hydrierente bei Normaldruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus 15 ml Aceton kristallisiert. Man erhielt in einer Ausbeute von 1,7 g (54,7 % d. Th.) 4e als farbloses, kristallines Pulver mit dem Schmp. 203-205°. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 15.

14,8 mg Substanz (in Eisessig): 0,926 ml 0,1 n HClO₄

C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O ₂ (316,41)	Ber. : Äquiv.-Gew.	158,2
	Gef. : Äquiv.-Gew.	160

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-4-(4-methyl-piperazino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (5 e)

1,5 g (4,7 mMol) 6-Amino-4-(4-methyl-piperazino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (4e), 2 g (8,7 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxypentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurden in einem weiten Reagenzglas gemischt und im Paraffinbad auf 170° erhitzt. Innerhalb 10 Min. wurde das Reaktionsgemisch auf 180°, dann kurz auf 200° gebracht und sofort abgekühlt. Der Ansatz wurde in 100 ml Methanol aufgenommen und nach Zusatz von 50 mg Platinoxid in einer Parr-Hydrierapparatur bei 5 at über Nacht hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 5 ml 18-proz. Salzsäure gelöst und die Lösung 10 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt. Sie wurde abgekühlt, mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gemacht und mit

Chloroform extrahiert. Die Chloroformauszüge wurden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in Cyclohexan gelöst und an einer Säule Aluminiumoxid "neutral", 10 cm, 1,5 cm ϕ , chromatographiert. Es wurde nacheinander mit Cyclohexan und Benzol eluiert. Die reinen Fraktionen wurden vereinigt, i. Vak. eingedampft und ergaben 5e als zähes, rotes Öl in einer Ausbeute von 1,2 g (55,3 % d. Th.). Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 29.

18,23 mg Substanz (in Acetonitril):

$C_{26}H_{34}N_5O_2$ (457,67)	1. Umschlagspunkt:	0,782 ml 0.1 n $HClO_4$
	Ber. : Äquiv. -Gew.	228,9
	Gef. : Äquiv. -Gew.	233,5
	2. Umschlagspunkt:	1,150 ml 0.1 n $HClO_4$
	Ber. : Äquiv. -Gew.	152,5
	Gef. : Äquiv. -Gew.	158,5

4-Äthylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (2f)

12 g (50 mMol) 4-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (1)¹¹⁾ wurden in eine starkwandige Ampulle mit einem Volumen von 80 ml eingefüllt. Aus einer vorgekühlten Ampulle wurden 22,5 g (500 mMol) Äthylamin hinzugefügt. Die Ampulle wurde unter Kühlung des Inhalts zugeschmolzen, der Inhalt durchmischt und im Bombenofen 36 Stdn. bei 100° gehalten. Nach dem Erkalten wurde der gelbstichige, kristalline Niederschlag mit Benzol ausgekocht. Beim Eindampfen der benzolischen Lösung hinterblieben 3,7 g farbloses Pulver, das bei 132-134° schmolz. Der restliche Niederschlag wurde in 20 ml 18-proz. Salzsäure gelöst; beim Versetzen

mit 6 n Natronlauge entstand eine weiße Fällung, die abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde; man erhielt 6,7 g farbloses Pulver vom gleichen Schmp. Insgesamt betrug die Ausbeute 11,4 g (91,5 % d.Th.). Eine aus Ligroin kristallisierte Probe erbrachte 2f als farblose, glänzende Schuppen mit dem Schmp. 134-135°. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 35.

17,3 mg Substanz (in Eisessig):	0,702 ml 0,1 n HClO ₄
C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ (246,31)	Ber.: Äquiv.-Gew. 246,3
	Gef.: Äquiv.-Gew. 246,8

6-Nitro-4-äthylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (3f)

Eine Suspension von 6,6 g (27 mMol) 4-Äthylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (2f) in 16,5 ml Acetanhydrid wurde bei Raumtemp. unter Rühren nach und nach mit einer bei 0° hergestellten Mischung aus 4,9 ml (73 mMol) Salpetersäure (d = 1,4) und 16,5 ml Acetanhydrid versetzt. Zunächst wurde die Mischung immer fester, bei weiterer Zugabe trat Lösung ein. Es wurde noch 1/2 Stde. gerührt, dann auf Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gemacht. Die Fällung wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt ein hellrotes Pulver, das in heißem Ligroin unter Zusatz von etwas Benzol gelöst wurde. Die Lösung wurde filtriert. Beim Erkalten kristallisierten 5 g (64 % d.Th.) 3f in orangefarbenen Nadeln, die bei 163-165° schmolzen und im DC mit dem Fließmittel 1 einen gelben Fleck mit hRf 48 zeigten.

17,0 mg Substanz (in Eisessig):	0,583 ml 0,1 n HClO ₄
C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₄ (291,31)	Ber.: Äquiv.-Gew. 291,3
	Gef.: Äquiv.-Gew. 291,6

6-Amino-4-äthylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (4f)

3,5 g (12 mMol) 6-Nitro-4-äthylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (3f) wurden in 200 ml Methanol suspendiert und nach Zusatz von Raney-Nickel in einer Hydrierente bei Normaldruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand, ein graugrünes Pulver, wurde in heißem Aceton/Methanol (1:1) gelöst. Die Lösung wurde mit Kohle aufgekocht, filtriert und soweit eingedampft, bis sich die ersten Kristalle bildeten. Nach dem Erkalten erhielt man 1,5 g (48 % d. Th.) 4f als farbloses, grobkristallines Pulver vom Schmp. 222-224°. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit R_f 16.

14,8 mg Substanz (in Eisessig):

$C_{14}H_{19}N_3O_2$ (261,33) 1. Umschlagspunkt: 0,575 ml 0,1 n $HClO_4$

Ber.: Äquiv.-Gew. 261,3

Gef.: Äquiv.-Gew. 257,5

2. Umschlagspunkt: 1,114 ml 0,1 n $HClO_4$

Ber.: Äquiv.-Gew. 130,7

Gef.: Äquiv.-Gew. 132,7

Versuch der Darstellung von 4-Äthylamino-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (5f)

1,1 g (4,2 mMol) 6-Amino-4-äthylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (4f), 1,6 g (7 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurden in einem Reagenzglas gemischt und im Ölbad erhitzt. Erst bei 195° löste sich das Reaktionsgemisch; es

färbte sich sofort dunkel. Gleichzeitig trat Blasenbildung auf. Der Ansatz wurde auf $210-220^{\circ}$ gebracht und 10 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Er wurde abgekühlt, in 100 ml Methanol aufgenommen und nach Zusatz von 50 mg Platinoxid über Nacht in einer Parr-Hydrierapparatur bei 5 at hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das dunkel gefärbte Filtrat, das im DC mit dem Fließmittel 1 hauptsächlich zwei blau fluoreszierende Flecken mit R_f 16 und R_f 44 zeigte, i. Vak. eingedampft. Der schwarze, ölige Rückstand wurde in 2n HCl gelöst, die Lösung mit verdünnter Ammoniaklösung bis pH 8 versetzt und mit Chloroform extrahiert. Nach Abdampfen des Chloroforms wurde das zurückbleibende Öl mit Cyclohexan versetzt. Es löste sich nur wenig; nach dünnsschichtchromatographischer Prüfung enthielt die Lösung eine geringe Menge basisch alkyliertes Produkt. Die Hauptmenge blieb als festes, schwarzes Pulver zurück und stellte Ausgangsprodukt dar. Es wurde versucht, mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie aus der Lösung Endprodukt zu isolieren, das sich jedoch augenblicklich schwarz färbte.

2. Basisch alkylierte 6,8-Diamino-chinoline

2-Anilino-penten-(2)-on-(4) (7) ⁴⁴⁾

28 g (0,3 Mol) frisch destilliertes Anilin (6), 33 g (0,33 Mol) Acetylaceton und 100 ml Benzol wurden nach Zusatz einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure am Rückfluß mit zwischen Kühler und Rundkolben geschaltetem Wasserabscheider gekocht. Nach 3 Stdn. hatte sich die theoretische Menge Wasser abgeschieden. Die Lösung wurde nach dem Erkalten filtriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand, ein rotes Öl, erstarrte beim Aufbewahren im Kühlschrank zu einer gelben Kristallmasse. Sie wurde zerkleinert und auf einer Nutsche mit Benzin gewaschen. Nach dem Trocknen erhielt man 46,5 g (88 % d. Th.) gelbe Kristalle mit dem Schmp. 44 - 46°. Kristallisation einer Probe aus Benzin/Benzol erbrachte weiße Schuppen, die bei 46-48° (Lit. ⁴⁴⁾ : Schmp. 51-53°) schmolzen. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht nach Besprühen mit Natrium-Fluoreszein-Lösung ein löschender Fleck mit hRf 64.

2,4-Dimethyl-chinolin (8a) ⁴⁴⁾

46,5 g (0,26 Mol) 2-Anilino-penten-(2)-on-(4) (7) wurden unter Rühren in kleinen Anteilen in 250 ml konz. Schwefelsäure eingetragen. Nach erfolgter Lösung wurde der Ansatz im Verlaufe von 10 - 15 Min. auf 100° erwärmt, abgekühlt und in Eis eingerührt. Mit konz. Ammoniaklösung wurde bis zur alkalischen Reaktion versetzt, wobei zur ausreichenden Kühlung nach Bedarf Eis hinzugegeben wurde. Es schied sich ein gelbbraunes Öl ab. Die trübe Lösung wurde viermal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Die

Chloroformauszüge wurden vereinigt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Zurück blieb ein dunkelrotes Öl, das der Vakuumdestillation unterworfen wurde. Bei 25 Torr ging zwischen 153 und 154° ein blaßgelb gefärbtes Öl (n_D^{20} : 1.603) in einer Menge von 38 g (91,3 % d. Th.) über ($Kp_{15\text{ mm}}$ Lit.⁴⁴⁾ : 143°, $n_D^{11,1}$ Lit.⁴⁴⁾ : 1.6041). Im DC mit dem Fließmittel 1 war im UV-Licht ein schwach hellblau fluoreszierender Fleck mit hRf 61 zu sehen.

6- und 8-Nitro-2,4-dimethyl-chinolin (10a)⁶⁹⁾

Unter Rühren und Kühlen wurden 20,4 g (0,13 Mol) 2,4-Dimethyl-chinolin (8a) in 100 g konz. Schwefelsäure gelöst. Zu der im Eis-Kochsalz-Bad auf +5° abgekühlten Lösung wurde eine Mischung aus 20 g (0,26 Mol) Salpetersäure der Dichte 1,52 und 40 g konz. Schwefelsäure so langsam unter Rühren zugetropft, daß die Temperatur um +5° + 2 lag. Nach der Zugabe blieb der Ansatz 1 Stde. bei Raumtemp. stehen. Er wurde auf Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung bis pH 8 versetzt. Es entstand eine braune Fällung. Sie wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und gut trocken gesaugt. Der noch feuchte Filterkuchen wurde in 300 ml Alkohol/Wasser (3 + 1) heiß gelöst. Beim Erkalten kristallisierten aus der Lösung feine, schwach grünstichige Nadeln von 10a mit dem Schmp. 118-121° (Lit.⁶⁹⁾ : 118-120°). Die Ausbeute betrug 16,5 g (63 % d. Th.). Im DC mit dem Fließmittel 5 zeigten sich im UV-Licht nach Besprühen mit Natrium-Fluoreszein-Lösung zwei löschende Flecke mit hRf 69 und 78.

Durch mehrmalige Kristallisation einer Probe aus Alkohol wurden farblose Kristallnadeln von 8-Nitro-2,4-dimethyl-chinolin gewonnen, die bei 143-146° (Lit.⁶⁹⁾ : 149,5 - 150°) schmolzen, und denen im DC der Fleck mit hRf 78 zugeordnet werden konnte. Das isomere 6-Nitro-Derivat⁶⁹⁾ schmolz bei 163,5 - 165°. Im DC war sein Fleck mit hRf 69 sichtbar.

6.8-Dinitro-2,4-dimethyl-chinolin (11a) ⁶¹⁾

5 g (25 mMol) Isomerengemisch 6- und 8-Nitro-2,4-dimethyl-chinolin (10a) wurden in eine Lösung von 7,5 g (74 mMol) Kaliumnitrat in 25 ml rauchender Schwefelsäure mit 18 Proz. SO₃ eingetragen. Die Mischung wurde 5 Stdn. im Ölbad bei 100° gehalten. Nach dem Erkalten wurde die gelbe Lösung in 2 l Eiswasser eingerührt. Die weiße, flockige Fällung wurde abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen und i. Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet. Das rotstichige Pulver wurde aus 60 ml Aceton/Wasser (19 + 1) kristallisiert. Man erhielt 2,2 g (36 % d. Th.) kaum rotstichige Kristalle mit dem Schmp. 198-202° (Lit. ⁶¹⁾ : 196-198°). Durch erneute Kristallisation aus Aceton erhöhte sich der Schmp. von 11a auf 202-204°. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht nach Besprühen mit Natrium-Fluoreszein-Lösung ein löschender Fleck mit hRf 68.

6.8-Diamino-2,4-dimethyl-chinolin (12a)

5 g (20 mMol) 6.8-Dinitro-2,4-dimethyl-chinolin (11a) wurden in 100 ml Methanol suspendiert und nach Zusatz von 100 mg Platinoxid in einer Parr-Hydrierapparatur bei 5 at hydriert. Nach 1 1/2 Stdn. war die Wasserstoffaufnahme beendet. Es wurde vom Katalysator durch ein doppeltes Filter abfiltriert und das gelbe Filtrat i. Vak. bis auf 10 ml eingedampft. Die beim Erkalten ausgefallene Substanz wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Man erhielt in einer Ausbeute von 3,3 g (87 % d. Th.) ein gelbes Pulver, das bei 133,5 - 137° schmolz. Durch Kristallisation aus Isopropanol stieg der Schmp. von 12a auf 138 - 139,5°. Im DC mit dem Fließmittel 1 war im UV-Licht ein blaugrün fluoreszierender Fleck mit hRf 22 sichtbar.

16,7 mg Substanz (in Eisessig) 0,914 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3$ (187, 25)

Ber.: Äquiv.-Gew. 187, 3

Gef.: Äquiv.-Gew. 182, 8

6,8-Bis (2-diäthylamino-äthylamino)-2,4-dimethyl-chinolin (13)

3,3 g (17 mMol) 6,8-Diamino-2,4-dimethyl-chinolin (12a) und 6 g (35 mMol) 2-Diäthylamino-äthylchlorid-hydrochlorid wurden mit 5 g Phenol versetzt. Die Mischung verflüssigte sich zu einer gelben Suspension. Sie wurde unter gelegentlichem Umrühren 5 Stdn. bei 105° gehalten. Noch heiß wurden 50 ml Wasser hinzugefügt; zur vollständigen Lösung wurde kurz erwärmt. Auf Zusatz von 25 ml 8 n Natronlauge schied sich ein dunkles Öl ab, das mit Chloroform extrahiert wurde. Nach Abdampfen des Chloroforms i. Vak. wurde der ölige Rückstand in 20 ml 2 n Salzsäure gelöst. Mit verdünnter Ammoniaklösung wurde die Lösung nacheinander auf pH 7 sowie 8 und 9 gebracht und jeweils sowohl mit Cyclohexan als auch mit Benzol ausgeschüttelt. Die bei pH 8 gewonnenen Benzolfractionen und die bei pH 9 erhaltenen Cyclohexanfractionen wurden gemäß DC vereinigt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 ml Benzol gelöst und die Lösung an einer Säule Aluminiumoxid "neutral", 6 cm, 2,5 cm ϕ , chromatographiert. Es wurde mit Benzol eluiert. Das Eluat wurde eingengt und erneut auf eine Säule Aluminiumoxid "neutral", 6 cm, 1,5 cm ϕ , gegeben. Es wurde mit Benzol eluiert. Die nach DC einheitlichen Fractionen wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Man erhielt 0,83 g (12,3 % d. Th.) 13 als rotes, zähes Öl, das im DC mit dem Fließmittel 1 im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck mit hRf 68 zeigte.

8,6 mg Substanz (in Acetanhydrid):

$\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{N}_5$ (385, 61)

1. Umschlagspunkt: 0,647 ml 0,1 n HClO_4

Ber.: Äquiv.-Gew. 128, 5

Gef.: Äquiv.-Gew. 132, 9

2. Umschlagspunkt: 0,873 ml 0.1 n HClO_4

Ber. : Äquiv.-Gew. 96,4

Gef. : Äquiv.-Gew. 98,5

6.8-Bis (4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-2.4-dimethyl-chinolin (14a)

1,2 g (6,4 mMol) 6.8-Diamino-2.4-dimethyl-chinolin (12a), 4,4 g (19,2 mMol) 1-Diäthylamino-4.4-diäthoxy-pentan und 50 mg Ammonium-chlorid wurden in einem weiten Reagenzglas gemischt und im Paraffinbad erhitzt. Ab 140° begann das Reaktionsgemisch zu schäumen. Es wurde 15 Min. bei 155° gehalten und anschließend kurz auf 190° gebracht. Nach dem Abkühlen wurde es in 100 ml Methanol gelöst. Die Lösung wurde mit 50 mg Platinoxid versetzt und in einer Parr-Hydrierapparatur bei 5 at über Nacht hydriert. Der Katalysator wurde durch ein doppeltes Filter abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der ölige Rückstand 3 Stdn. im siedenden Wasserbad bei Wasserstrahlvakuum unter Durchleiten von Stickstoff durch eine Kapillare belassen. Anschließend wurde das Öl in 10 ml 2n Salzsäure gelöst und die Lösung nach stufenweiser Zugabe von verdünnter Ammoniaklösung bei pH 7, 8 und 9 jeweils sowohl mit Cyclohexan als auch mit Benzol ausgeschüttelt. Die bei pH 7 gewonnenen Fraktionen wurden nach Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat vereinigt, eingeengt und auf eine Säule Aluminiumoxid "neutral", 2,5 cm, 1,5 cm ϕ , gegeben. Es wurde mit Benzol eluiert. Nach Eindampfen des Eluats erhielt man in einer Ausbeute von 750 mg (25 % d.Th.) 14a als rotes, zähes Öl. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit R_f 61.

10,6 mg Substanz (in Eisessig):

$C_{29}H_{51}N_5$	(469,7)	1. Umschlagspunkt: 0,686 ml 0.1 n $HClO_4$
		Ber. : Äquiv. -Gew. 156,6
		Gef. : Äquiv. -Gew. 154,5
		2. Umschlagspunkt: 0,911 ml 0.1 n $HClO_4$
		Ber. : Äquiv. -Gew. 117,4
		Gef. : Äquiv. -Gew. 116,4

5-Methoxy-2.4-dimethyl-chinolin (8 b)

0,5 g Kuhn-Katalysator wurden in 30 ml Eisessig suspendiert und in einer Hydrierente bis zur Schwarzfärbung hydriert. Der Suspension wurden 5,5 g (25 mMol) 8-Chlor-5-methoxy-2.4-dimethyl-chinolin (9) ³⁴⁾, 2,5 g (30 mMol) Natriumacetat und 100 ml Eisessig zugesetzt. Es wurde über Nacht bei Normaldruck hydriert. Nachdem im DC kein Ausgangsprodukt mehr nachzuweisen war, wurde der Katalysator über Celite abfiltriert und das grün gefärbte Filtrat unter Zugabe von Eis mit konz. Ammoniaklösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Es entstand ein feiner, flockiger Niederschlag, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet wurde. Man erhielt in einer Ausbeute von 4,3 g (92,6 % d. Th.) ein farbloses, graustichiges, feinkristallines Pulver mit dem Schmp. 85,5 - 86,5°. Kristallisation einer Probe aus Benzin erbrachte farblose Kristalle von 8 b, die bei 86-88° schmolzen. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht ein hellblau fluoreszierender Fleck mit hRf 56.

14,3 mg Substanz (in Eisessig):	0,752 ml 0.1 n $HClO_4$
$C_{12}H_{13}NO$ (187,24)	Ber. : Äquiv. -Gew. 187,2
	Gef. : Äquiv. -Gew. 190,3

6- und 8-Nitro-5-methoxy-2.4-dimethyl-chinolin (10b)

10 ml (0,2 Mol) Salpetersäure (d = 1,52) wurden in einer Eis - Kochsalz - Mischung auf -10° abgekühlt. Unter lebhaftem Rühren wurden 1,9 g (10 mMol) 5-Methoxy-2.4-dimethyl-chinolin (8b) in kleinen Anteilen eingetragen, wobei die Temp. -7° nicht überschritt. Nach der Zugabe wurde noch 10 Min. im Eisbad gerührt. Der Ansatz wurde auf Eis gegossen und die Mischung mit konz. Ammoniaklösung versetzt. Die hellbraune Fällung wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus 30 ml Alkohol/Wasser (1 + 1) kristallisiert. Man erhielt 1,9g (80,5 % d. Th.) 10b in ockergelben Kristallnadeln, die bei $109,5 - 111^{\circ}$ schmolzen. Im DC mit dem Fließmittel 5 waren im UV-Licht nach Besprühen mit Natrium-Fluoreszein - Lösung zwei löschende Flecke mit hRf 61 und 69 sichtbar.

12,5 mg Substanz (in Eisessig):	0,537 ml 0.1 n HClO_4
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (232,24)	Ber.: Äquiv.-Gew. 232,2
	Gef.: Äquiv.-Gew. 232,6

6.8-Dinitro-5-methoxy-2.4-dimethyl-chinolin (11b) und

6.8-Dinitro-5-hydroxy-2.4-dimethyl-chinolin (15)

In ein im Eis-Kochsalz-Bad gekühltes Gemisch aus 20 ml (0,4 Mol) Salpetersäure der Dichte 1,52 und 40 ml konz. Schwefelsäure wurden unter Rühren und Kühlen 9,4 g (50 mMol) 5-Methoxy-2.4-dimethyl-chinolin (8b) nach und nach bei 0° bis $+3^{\circ}$ eingetragen. Der Ansatz wurde 1/2 Stde. bei Raumtemp. gerührt und in 4 l Eiswasser gegossen. Die gelbe Fällung wurde sogleich abfiltriert, mit Wasser gewaschen ⁺⁾

+) Es dürfte sich empfehlen, künftig zuerst mit verd. Ammoniaklösung zu waschen.

und nach dem Trocknen bei $60-80^{\circ}$ im Trockenschrank mit 100 ml Benzol portionsweise digeriert. Die benzolische Lösung wurde vom Rückstand abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Man erhielt in einer Menge von 10,5 g (75,4 % d.Th.) ein orangegelbes, kristallines Pulver mit dem Schmp. $114-116^{\circ}$. Ein über Aluminiumoxid "neutral" chromatographisch gereinigtes, blaßgelbes, kristallines 11b schmolz bei $116-118^{\circ}$. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht nach Besprühen mit Natrium-Fluoreszein-Lösung ein löschender Fleck mit hRf 69.

16,3 mg Substanz (in Eisessig): , 0,592 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$	(277, 24)	Ber.:	Äquiv. -Gew.	277, 2
		Gef.:	Äquiv. -Gew.	275, 5

Der in Benzol unlösliche Rückstand erwies sich als 6.8-Dinitro-5-hydroxy-2.4-dimethyl-chinolin (15). Seine Menge nahm zu, je länger die Fällung im Eiswasser stand. Durch Kristallisation aus Dimethyl-formamid erhielt man 15 in goldbraunen Kristallnadeln, die ab 240° (Zers.) schmolzen. Im DC mit dem Fließmittel 3 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 19.

13,3 mg Substanz (in Eisessig): 0,508 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5$	(263, 22)	Ber.:	Äquiv. -Gew.	263, 2
		Gef.:	Äquiv. -Gew.	261, 5

6.8-Diamino-5-methoxy-2.4-dimethyl-chinolin (12b)

0,5 g Kuhn-Katalysator wurden in 50 ml Methanol suspendiert und in einer Parr-Hydrierapparatur bis zur Schwarzfärbung hydriert. Der Katalysatorsuspension wurden 5,5 g (20 mMol) 6.8-Dinitro-5-methoxy-2.4-dimethyl-chinolin (11b) und 100 ml Methanol hinzugefügt. Es

wurde in der Parr-Hydrierapparatur bei 20° unter 5 at hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert und das rot gefärbte Filtrat i. Vak. eingedampft. Es hinterblieb rohes 12b als ein dunkles, luftempfindliches Öl ⁺⁾ , das im DC mit dem Fließmittel 1 im UV-Licht hauptsächlich einen gelb fluoreszierenden Fleck mit hRf 23 zeigte. Neben weiteren Flecken war ein orangefarbener Fleck mit hRf 16 erkennbar. Es gelang nicht, die gewünschte Substanz zu isolieren.

6.8-Diacetylamino-5-methoxy-2.4-dimethyl-chinolin (16)

Das hinterbliebene rohe 12b aus einem Ansatz mit 5,5 g 11b wurde unverzüglich in 5 ml Eisessig und 10 ml Acetanhydrid gelöst und 15 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung auf Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gemacht. Es entstand ein schwarzer Niederschlag, der abfiltriert und nach dem Trocknen in Methylenchlorid gelöst wurde. Das Filtrat wurde ebenfalls mit Methylenchlorid extrahiert. Beide Lösungen wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand, ein graues Pulver, wurde zweimal aus 200 ml Benzol/Methylenchlorid (1 + 1) kristallisiert. Man erhielt 2,3 g (38,5 % d. Th., bezogen auf 11b) 16 in farblosen, verfilzten Nadelchen mit dem Schmp. 223-224°. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht ein dunkelblau fluoreszierender Fleck mit hRf 17.

11,2 mg Substanz	(in Eisessig):	0,373 ml 0,1 n HClO ₄
C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃	(301,35)	Ber.: Äquiv.-Gew. 301,4
		Gef.: Äquiv.-Gew. 300,5

+) Seine Umsetzung zu 14b wurde nicht ausprobiert.

6,8-Bis (4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5-methoxy-2,4-dimethyl-
chinolin (14b)

1,6 g (5,3 mMol) 6,8-Diacetylamino-5-methoxy-2,4-dimethyl-
chinolin (16) wurden in 20 ml 18-proz. Salzsäure gelöst. Die Lösung
wurde 30 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wur-
de sie auf Eis gegossen, mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gemacht und
mit Benzol ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit wasserfreiem
Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der dunkle, ölige Rück-
stand wurde mit 3,7 g (16 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan
und 50 mg Ammoniumchlorid gemischt und die Mischung im Paraffinbad
erhitzt. Bei 150° begann das Reaktionsgemisch zu schäumen; innerhalb
15 Min. wurde die Temperatur auf 170°, dann kurz auf 180° gesteigert.
Nach dem Erkalten wurde der Ansatz in 100 ml Methanol aufgenommen,
mit 50 mg Platinoxid versetzt und über Nacht in einer Parr-Hydrier-
apparatur bei 5 at. hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das
Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 ml 2n Salzsäure
gelöst, die Lösung mit verdünnter Ammoniaklösung nacheinander auf pH 7,
8 und 9 gebracht und jeweils sowohl mit Cyclohexan als auch mit Ben-
zol ausgeschüttelt. Die bei pH 7 gewonnene Cyclohexanfraktion, die fast
ausschließlich Endprodukt enthielt, wurde eingeeengt und auf eine Säule
Aluminiumoxid "neutral", 5 cm, 0,8 cm Ø, gegeben. Es wurde mit
Cyclohexan und Benzol eluiert. Das gelb gefärbte Eluat, welches auf dem
DC mit dem Fließmittel 1 nur einen gelb fluoreszierenden Fleck mit
hRf 71 zeigte, wurde unter Stickstoff i. Vak. eingedampft. Man erhielt
14b als rotes, zähes Öl in einer Ausbeute von 130 mg (4 % d. Th.,
bezogen auf 16); auf dem DC zeigte sich im UV-Licht neben dem gelb
fluoreszierenden Hauptfleck mit hRf 71 noch ein gelb fluoreszierender
Startfleck und ein orangefarbener Fleck mit hRf 55, welche offenbar
durch Luftoxydation entstanden waren.

11,3 mg Substanz (in Acetonitril):

$C_{30}H_{53}N_5O$ (499,79) 1. Umschlagspunkt: 0,455 ml 0,1 n $HClO_4$

Ber. : Äquiv. -Gew. 249,9

Gef. : Äquiv. -Gew. 248,4

2. Umschlagspunkt: 0,659 ml 0,1 n $HClO_4$

Ber. : Äquiv. -Gew. 166,6

Gef. : Äquiv. -Gew. 171,6

3. Basisch alkylierte 6-Amino-8-acetamino-chinoline

6-Nitro-8-amino-2,4-dimethyl-chinolin (17a)

2 g (8 mMol) 6,8-Dinitro-2,4-dimethyl-chinolin (11a) wurden in 10 ml konz. Salzsäure gelöst und im Eis-Kochsalz - Bad auf -10° abgekühlt. Unter Rühren wurde eine eisgekühlte Lösung von 7,2 g (31 mMol) Zinn(II)-chlorid-dihydrat in 20 ml konz. Salzsäure langsam zugetropft, so daß die Temperatur unter 0° blieb. Es entstand eine rote Suspension. Sie wurde 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Eiskühlung in 70 ml 8n Natronlauge unter Rühren eingetropft. Die braune Fällung wurde abfiltriert und mit 2n Natronlauge und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wurde das Rohprodukt in 20 ml heißem Benzol gelöst, die Lösung mit einer Spatelspitze Kohle aufgeköcht und filtriert. Das Filtrat wurde i. Vak. auf die Hälfte eingeeengt. Beim Erkalten kristallisierten 0,7 g (40 % d. Th.) 17a in dunkelroten Nadeln mit dem Schmp. $186-188^{\circ}$. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 62.

13,2 mg Substanz (in Eisessig): 0,618 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$	(217, 23)	Ber.:	Äquiv. -Gew.	217, 2
		Gef.:	Äquiv. -Gew.	213, 5

6-Nitro-8-acetamino-2.4-dimethyl-chinolin (18a)

2,2 g (10 mMol) 6-Nitro-8-amino-2.4-dimethyl-chinolin (17a) wurden in einer Mischung von 5 ml Eisessig und 15 ml Acetanhydrid gelöst und die Lösung 5 Min. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde sie auf Eis gegossen. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das braune Pulver wurde in 5 ml Chloroform suspendiert und die Suspension auf eine Säule Aluminiumoxid "neutral", 5 cm, 2,5 cm ϕ , gegeben. Es wurde mit 60 ml Chloroform eluiert. Beim Einengen des Eluats auf 15 ml bildeten sich in einer Ausbeute von 1,5 g (57,2 % d.Th.) feine, gelbe Kristalle von 18a mit dem Schmp. 209-210°. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 51.

11,7 mg Substanz	(in Eisessig):	0,450 ml 0.1 n HClO ₄	
C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃	(259,27)	Ber.:	Äquiv.-Gew. 259,3
		Gef.:	Äquiv.-Gew. 260

6-Amino-8-acetamino-2.4-dimethyl-chinolin (19a)

1,4 g (5,4 mMol) 6-Nitro-8-acetamino-2.4-dimethyl-chinolin (18a) wurden in 100 ml Aceton suspendiert und nach Zusatz einer Spatelspitze Ranney-Nickel in einer Hydrierente bei Normaldruck hydriert. Nachdem die doppelte berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen war, wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand, ein hellbraunes Pulver, wurde aus 4 ml heißem Aceton kristallisiert. Man erhielt 1,1 g (89 % d.Th.) 19a als gelbbraunes Kristallpulver, das bei 167 - 168,5° schmolz. Im DC mit dem Fließmittel 1 war im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 31 sichtbar.

12,3 mg Substanz (in Eisessig):	0,544 ml 0,1 n HClO ₄
C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O (229,29)	Ber.: Äquiv.-Gew. 229,3
	Gef.: Äquiv.-Gew. 226,2

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-acetamino-2,4-dimethyl-
chinolin (20a)

Eine Mischung von 1 g (4,4 mMol) 6-Amino-8-acetamino-2,4-dimethylchinolin (19a), 1,5 g (6,6 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxypentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurde im Paraffinbad erhitzt. Bei 155° begann das Reaktionsgemisch zu schäumen. Es wurde 15 Min. auf einer Temperatur von 160-170° gehalten. Nach dem Erkalten wurde es in 100 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 50 mg Platinoxid in einer Parr-Hydrierapparatur bei 5 at über Nacht hydriert. Der Katalysator wurde durch ein Doppelfilter abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Anschließend wurde der ölige Rückstand 3 Stdn. im siedenden Wasserbad bei Wasserstrahlvakuum unter gelegentlichem Durchleiten eines Luftstroms durch eine Kapillare belassen. Das Öl wurde in 2n Salzsäure gelöst und die Lösung nach stufenweiser Zugabe von verdünnter Ammoniaklösung bei pH 7, 8 und 9 nacheinander sowohl mit Cyclohexan als auch mit Benzol extrahiert. Die bei pH 8 gewonnenen Extrakte, die fast ausschließlich das gewünschte Endprodukt enthielten, wurden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und in 5 ml Benzol gelöst. Die Lösung wurde an einer Säule Aluminiumoxid "neutral", 5 cm, 1,5 cm Ø, chromatographiert. Es wurde mit 40 ml Benzol eluiert. Nach Eindampfen des Eluats i. Vak. erhielt man in einer Ausbeute von 590 mg (36 % d. Th.) 20a als hellrotes, zähes Öl. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 63.

11,9 mg Substanz (in Acetanhydrid):

$C_{22}H_{34}N_4O$ (370,55) 1. Umschlagspunkt: 0,636 ml 0,1 n $HClO_4$

Ber.: Äquiv.-Gew. 187,1

Gef.: Äquiv.-Gew. 192,6

2. Umschlagspunkt: 0,912 ml 0,1 n $HClO_4$

Ber.: Äquiv.-Gew. 123,2

Gef.: Äquiv.-Gew. 130,5

Versuch der Darstellung von 8-Amino-6-(4-diäthylamino-1-methylbutylamino)-2,4-dimethyl-chinolin (21a)

Die bei der Darstellung und Aufarbeitung von 6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-8-acetamino-2,4-dimethyl-chinolin (20a) bei pH 7 nebenher gewonnenen organischen Extrakte wurden zusammen eingengt und auf eine Säule Aluminiumoxid "neutral", 5 cm, 1,5 cm ϕ , gegeben. Es wurde mit Benzol und Essigester eluiert. Das Eluat, das nach DC nur 20a enthielt, wurde i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 ml 18-proz. Salzsäure gelöst und die Lösung 15 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde sie mit konz. Ammoniaklösung versetzt und mit Benzol extrahiert. Im DC mit dem Fließmittel 1 waren neben der entacetylierten Verbindung, die einen blaugrün fluoreszierenden Fleck mit R_f 47 zeigte, noch wenig Ausgangsprodukt und ein nicht fluoreszierender Fleck erkennbar. Die benzolische Lösung wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingengt und als Startband auf eine Dickschichtplatte aufgetragen. Sie wurde zweimal im Fließmittel 6 entwickelt. Die im UV-Licht sichtbare, reine Zone wurde noch feucht heruntergekratzt und mit Methanol digeriert. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft und

der Rückstand zur Entfernung von restlichem Kieselgel in Äther aufgenommen. Es wurde filtriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Man erhielt ein hellrotes Öl, das sich zusehends dunkler färbte und im DC weitere Flecke zeigte. Es gelang nicht, ein einheitliches Produkt zu erhalten.

8-Chlor-6-nitro-2,4-dimethyl-chinolin (22a)

650 mg (3 mMol) 6-Nitro-8-amino-2,4-dimethyl-chinolin (17a) wurden in 2 ml konz. Salzsäure gelöst und im Eisbad auf -5° abgekühlt. Unter Rühren wurde eine Lösung von 210 mg (3 mMol) Natriumnitrit in 1 ml Wasser zugetropft, wobei die Temperatur 0° nicht überstieg. Dann wurde auf einmal eine Suspension von 500 mg Kupferpulver in 3 ml 5n Salzsäure zugesetzt. Der Ansatz wurde 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt und in eine Mischung aus Eiswasser und konz. Ammoniaklösung gegossen. Die graue Fällung wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Das hellgraue Pulver wurde in 5 ml Benzol gelöst und die Lösung auf eine Säule Aluminiumoxid "neutral", 5 cm, 2 cm ϕ , gegeben. Es wurde mit 50 ml Benzol eluiert. Nach Eindampfen des Eluats wurde 22a als farbloses, kristallines Pulver mit dem Schmp. $201,5 - 203^{\circ}$ gewonnen. Die Ausbeute betrug 250 mg (35 % d. Th.). Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht nach Besprühen mit Natrium-Fluoreszein-Lösung ein löschender Fleck mit hRf 65.

8,9 mg Substanz (in Eisessig):	0,394 ml 0,1 n HClO_4
$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$ (236,67)	Ber.: Äquiv.-Gew. 236,7
	Gef.: Äquiv.-Gew. 226

6-Amino-2,4-dimethyl-chinolin (23) ³⁴⁾

100 mg (0,4 mMol) 8-Chlor-6-nitro-2,4-dimethyl-chinolin (22a) wurden in 20 ml Äthanol suspendiert und nach Zusatz von Raney-Nickel in einer Hydrierente bei Normaldruck hydriert. Nach einer Stunde, in der 60 ml Wasserstoff aufgenommen wurden, zeigte das DC mit dem Fließmittel 1 im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck mit hRf 39 und einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit hRf 30 . Dem Ansatz wurden 0,7 ml (1,2 mMol) 2n Natronlauge und eine Spatelspitze Raney-Nickel zugesetzt. Nach weiteren 30 Min. waren noch 20 ml Wasserstoff verbraucht. Im DC war nur noch der fluoreszierende Fleck mit hRf 30 sichtbar. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in Eisessig gelöst, die Lösung mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gemacht und mit Benzol extrahiert. Die benzolische Phase wurde auf 1 ml eingeeengt. Es schied sich ein hellbraunes Öl ab, das beim Reiben mit einem Glasstab fest wurde. Die erstarrte Masse wurde abfiltriert, mit Benzol gewaschen und getrocknet. Man erhielt 23 als graufarbenes Pulver, das bei 127 - 128,5° schmolz. Durch Zumischung eines Produkts ³⁴⁾, das durch Reduktion von 6-Nitro-2,4-dimethyl-chinolin hergestellt worden war, erniedrigte sich der Schmp. des Gemisches nicht; ebenso verhielten sich 23 und das Produkt ³⁴⁾ im DC mit dem Fließmittel 1 und dem hRf 30 identisch, allein und im Gemisch.

6-Nitro-8-amino-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin (17b)

2,8 g (10 mMol) 6,8-Dinitro-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin (11b) wurden in 20 ml konz. Salzsäure gelöst und in einer Eis-Kochsalz-Mischung auf -10° abgekühlt. Unter intensivem Rühren wurde eine Lösung von 8 g

(36 mMol) Zinn(II)-chlorid-dihydrat in 20 ml konz. Salzsäure zuge-
tropft, wobei die Temperatur -5° nicht überstieg. Es entstand eine gelbe
Suspension, die sich beim weiteren halbstündigen Rühren rot färbte. Sie
wurde auf Eis gegossen. Beim Einrühren von 80 ml 8n Natronlauge bil-
dete sich ein feiner, roter Niederschlag. Er wurde abgenutscht und mit
2n Natronlauge und Wasser gewaschen. Das gummiartige Rohprodukt wurde
in 10 ml Benzol gelöst und die Lösung an einer Säule Aluminiumoxid
"neutral", 10 cm, 2,5 cm ϕ , chromatographiert. Es wurde zunächst
mit Benzol, dann mit Methylenchlorid eluiert. Die nach dünnschichtchro-
matographischer Prüfung reinen Fraktionen wurden vereinigt und i. Vak.
eingedampft. Man erhielt in einer Ausbeute von 600 mg (24 % d. Th.)
17b als hellrotes Öl, das sofort zu einer orangefarbenen Kristallmasse
mit dem Schmp. $98-100^{\circ}$ erstarrte. Im DC mit dem Fließmittel 5
zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 74.

16,0 mg Substanz (in Eisessig) :	0,650 ml 0,1 n HClO_4
$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (247,26)	Ber. : Äquiv. -Gew. 247,3
	Gef. : Äquiv. -Gew. 246,1

6-Nitro-8-acetamino-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin (18b).

1,7 g (7 mMol) 6-Nitro-8-amino-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin
(17b) wurden mit 3 ml Eisessig und 10 ml Acetanhydrid versetzt. Die
Lösung wurde 5 Min. am Rückfluß gekocht. Beim Erkalten bildeten sich
gelbe Kristalle von 18b, die abfiltriert und mit Benzol gewaschen wurden.
Die Ausbeute betrug 1 g (50,3 % d. Th.), der Schmp. $173-174^{\circ}$. Im
DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 52.

14,0 mg Substanz (in Eisessig): 0,479 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ (289,29) Ber.: Äquiv.-Gew. 289,3
Gef.: Äquiv.-Gew. 292,1

6-Amino-8-acetamino-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin (19b)

1,5 g (5,2 mMol) 6-Nitro-8-acetamino-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin (18b) wurden in 100 ml Aceton suspendiert und nach Zusatz einer Spatelspitze Raney-Nickel in einer Hydrierente bei Normaldruck hydriert. Nachdem im DC kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen war, wurde vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat auf 10 ml eingeeengt. Aus der erkalteten Lösung schied sich in einer Ausbeute von 1 g (74,5 % d. Th.) 19b in farblosen, gelbstichigen Kristallen mit dem Schmp. $162-164^\circ$ ab. Im DC mit dem Fließmittel 1 war im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 46 zu sehen.

10,6 mg Substanz (in Eisessig): 0,416 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (259,31) Ber.: Äquiv.-Gew. 259,3
Gef.: Äquiv.-Gew. 255

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-acetamino-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin (20b)

1 g (3,9 mMol) 6-Amino-8-acetamino-5-methoxy-2,4-dimethyl-chinolin (19b), 1,6 g (7 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxypentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurden in einem weiten Reagenzglas gemischt und im Paraffinbad erhitzt. Bei 150° begann das Gemisch zu

schäumen. Es wurde innerhalb 15 Min. auf 180° gebracht. Nach dem Abkühlen wurde es in 100 ml Methanol aufgenommen und nach Zusatz von 50 mg Platinoxid über Nacht in einer Parr-Hydrierapparatur bei 5 at hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Das Eindampfen wurde 3 Stdn. im siedenden Wasserbad bei Wasserstrahlvakuum unter zeitweiligem Durchleiten von Luft durch eine Kapillare fortgesetzt. Der ölige Rückstand wurde in 10 ml 2n Salzsäure gelöst und die Lösung nach stufenweiser Zugabe von Ammoniaklösung bei pH 7, 8 und 9 jeweils sowohl mit Cyclohexan als auch mit Benzol extrahiert. Die bei pH 8 erhaltenen Cyclohexanfraktionen wurden auf 10 ml eingengt und auf eine Säule Aluminiumoxid "neutral", 2 cm, 0,8 cm ϕ , gegeben. Es wurde mit je 25 ml Cyclohexan und Benzol eluiert. Nach dem Eindampfen des Eluats i. Vak. erhielt man in einer Ausbeute von 440 mg (28,5 % d. Th.) 20b als gelbrotes, zähes Öl, das im DC mit dem Fließmittel 1 im UV-Licht einen blau fluoreszierenden Fleck mit R_f 64 zeigte.

13,8 mg Substanz (in Acetanhydrid):

$C_{23}H_{36}N_4O_2$	(400,57)	1. Umschlagspunkt: 0,351 ml 0.1 n $HClO_4$
	Ber.: Äquiv.-Gew.	400,6
	Gef.: Äquiv.-Gew.	394
	2. Umschlagspunkt: 0,689 ml 0.1 n $HClO_4$	
	Ber.: Äquiv.-Gew.	200,3
	Gef.: Äquiv.-Gew.	200,5

Versuch der Darstellung von 8-Amino-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5-methoxy-2.4-dimethyl-chinolin (21b)

1 g (2,5 mMol) 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-8-acetamino-5-methoxy-2.4-dimethyl-chinolin (20b) wurde in 20 ml 18-proz. Salzsäure gelöst und die Lösung 20 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde sie mit konz. Ammoniaklösung auf pH 8 gebracht und mit Benzol ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt und auf eine Säule Aluminiumoxid "neutral", 5 cm, 1,5 cm ϕ , gegeben. Es wurde mit Benzol eluiert. Die ersten Fraktionen enthielten nur Endprodukt 21b. Wurde bei der dünnschichtchromatographischen Prüfung des intensiv grün gefärbten Eluats die Dünnschichtplatte in die Entwicklungskammer gestellt, solange der Startfleck noch feucht war, zeigte das DC mit dem Fließmittel 1 im UV-Licht einen gelb fluoreszierenden Fleck mit R_f 61, der bald seine Fluoreszenz verlor und sich orange färbte. Ließ man den Startfleck vor der Entwicklung trocknen, so war zusätzlich ein nicht fluoreszierender, orangefarbener Fleck mit R_f 57 sichtbar. Beim Eindampfen i. Vak. unter Stickstoff verfärbte sich das Eluat. Man erhielt ein dunkelrotes Öl, das eine immer schmutzigere Farbe annahm und im DC viele Flecken aufwies. Es gelang nicht, die einheitliche Base zu isolieren.

8-Chlor-6-nitro-5-methoxy-2.4-dimethyl-chinolin (22b) ³⁴⁾

0,5 g (2 mMol) 6-Nitro-8-amino-5-methoxy-2.4-dimethyl-chinolin (17b) wurden in 2 ml konz. Salzsäure gelöst und auf -5° abgekühlt. Unter Rühren wurde eine Lösung von 140 mg Natriumnitrit in 1 ml Wasser so langsam zugetropft, daß die Temperatur unter -2° blieb. Die gelb-

braune Suspension wurde 5 Min. gerührt und anschließend in eine Lösung von 200 mg Kupfer(I)-chlorid in 2 ml konz. Salzsäure eingetragen. Nach der augenblicklich einsetzenden Stickstoffentwicklung wurde der Ansatz mit 50 ml Wasser verdünnt und mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gemacht. Die braune Fällung wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das trockene Pulver wurde mit Alkohol digeriert. Nach Eindampfen des Filtrats erhielt man ein gelbes Pulver, das bei $159 - 161^{\circ}$ schmolz und im DC mit dem Fließmittel 1 am Startfleck sitzen blieb. Es wurde mit 15 Tropfen Dimethylsulfat, einer kleinen Spatelspitze getrocknetem Kaliumkarbonat und 3 ml Aceton versetzt. Die Mischung wurde unter Rühren am Rückfluß gekocht. Nach 2 Stdn. wurde filtriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 2n Salzsäure gelöst und die Lösung mit verdünnter Ammoniaklösung versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, getrocknet, in Benzol gelöst und die Lösung auf eine kurze Säule Aluminiumoxid "neutral" gegeben. Es wurde mit Benzol eluiert. Nach Eindampfen des Eluats erhielt man 22b als blaßgelbe Substanz vom Schmp. $124 - 126^{\circ}$. Ein Gemisch mit einem durch Nitrierung hergestellten Produkt ³⁴⁾ schmolz ohne Depression bei $125 - 127^{\circ}$. Im DC mit dem Fließmittel 1 war im UV-Licht nach Besprühen mit Natrium-Fluoreszein-Lösung ein löschender Fleck mit hRf 64 sichtbar.

4. Basisch alkylierte 7-Amino-chinoline

1. 3-Bis[penten-(2)-on-(4)-yl-(2)-amino]-2. 5-dimethoxy-benzol (26)

Eine Suspension von 0,5 g Kuhn-Katalysator in 50 ml Methanol wurde in der Parr-Hydrierapparatur bis zur Schwarzfärbung hydriert. 5,7 g (25 mMol) 1. 3-Dinitro-2. 5-dimethoxy-benzol (24) ^{11, 5)} wurden in 100 ml Methanol suspendiert und der Katalysatorsuspension zugesetzt. Das Gemisch wurde in der Parr-Hydrierapparatur bei 4 - 5 at hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der ölige, dunkel gefärbte Rückstand von 1. 3-Diamino-2. 5-dimethoxy-benzol (25) wurde mit 5 g (55 mMol) Acetylaceton gemischt und in 100 ml Toluol gelöst. Die Lösung wurde nach Zusatz einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure am Rückfluß mit zwischen Kühler und Rundkolben geschaltetem Wasserabscheider gekocht. Nach 3 Stdn. hatte sich die theoretische Wassermenge abgeschieden. Nach dem Erkalten wurde filtriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Als Rohprodukt blieb eine graugrüne, lehmige Masse zurück. Sie wurde mit heißem Ligroin extrahiert. Beim Erkalten des Extraktes schied sich ein rotes Öl ab, das beim Reiben mit einem Glasstab zu einem orangefarbenen Pulver von 26 vom Schmp. 70-71° erstarrte. Es zeigte im DC mit dem Fließmittel 1 im UV-Licht nach Besprühen mit Natrium-Fluoreszein-Lösung einen löschenden Fleck mit hRf 63 .

22,0 mg Substanz (in Acetanhydrid): 1,310 ml 0,1 n HClO₄

C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄ (332,41)	Ber. : Äquiv. -Gew.	166,2
	Gef. : Äquiv. -Gew.	167,9

7-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (27)

Das graugrüne Rohprodukt von 1,3-Bis [penten-(2)-on-(4)-yl-(2)-amino] - 2,5-dimethoxy-benzol (26) wurde unter Kühlung im Eisbad in 30 ml konz. Schwefelsäure eingetragen, durch Erwärmen im Wasserbad von 50° gelöst und noch 5 Min. im siedenden Wasserbad belassen. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz auf zerstoßenes Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Der entstehende Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt ein graues Pulver, das in heißem Benzol gelöst wurde. Die Lösung wurde mit einer Spatelspitze Adsorptionskohle kurz aufgeköcht und heiß filtriert. Beim Erkalten des Filtrats kristallisierte in einer Ausbeute von 3,8 g (67 % d.Th., bezogen auf 23) 27 in gelben, filzigen Nadeln vom Schmp. 164-165°. Im DC mit dem Fließmittel 1 war ein im UV-Licht gelbgrün fluoreszierender Fleck mit hRf 31 sichtbar.

31,1 mg Substanz (in Acetanhydrid): 1,368 ml 0.1 n HClO₄

C₁₃H₁₆N₂O₂ (232,29) Ber. : Äquiv.-Gew. 232,3

Gef. : Äquiv.-Gew. 227,4

7-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (38c)

2,3 g (10 mMol) 7-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (27), 4,6 g (20 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurden in einem Reagenzglas gemischt und innerhalb 10 Min. im Ölbad auf 160° erhitzt. Die Lösung begann stark zu schäumen. Sie wurde unter Rühren mit einem Thermometer 5 Min. auf dieser

Temperatur gehalten und anschließend kurz auf 180° erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wurde der Ansatz in 100 ml Methanol aufgenommen und nach Zusatz von 50 mg Platinoxid in einer Parr-Hydrierapparatur bei 5 at über Nacht hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das hellrote Filtrat i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 10 ml 18-proz. Salzsäure gelöst und 10 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt. Die tiefrote Lösung wurde nach dem Erkalten mit verd. Ammoniaklösung neutralisiert und dreimal mit je 20 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden getrocknet und i. Vak. eingedampft. Es blieb ein braunes Öl zurück, das in 10 ml Cyclohexan gelöst wurde. Die trübe Lösung wurde an einer Säule Aluminiumoxid "neutral", 10 cm, 1,5 cm ϕ , chromatographiert. Es wurde mit 30 ml Cyclohexan, anschließend mit 50 ml Benzol eluiert. Die Fraktionen, die nach dünnschichtchromatographischer Prüfung nur das gewünschte Endprodukt enthielten, wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Man erhielt 38c als gelbgrünes, zähes Öl in einer Ausbeute von 2,2 g (59,5 % d. Th.). Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht ein gelbgrün fluoreszierender Fleck mit hR_f 54.

9,8 mg Substanz (in Acetonitril):

$C_{22}H_{35}N_3O_2$	(373,55)	1. Umschlagspunkt: 0,251 ml 0,1 n $HClO_4$
Ber.:	Äquiv.-Gew.	373,6
Gef.:	Äquiv.-Gew.	386
		2. Umschlagspunkt: 0,512 ml 0,1 n $HClO_4$
Ber.:	Äquiv.-Gew.	186,8
Gef.:	Äquiv.-Gew.	189,2

3-Nitro-2,5-dimethoxy-anilin (28) ^{11,5)}

0,6 g Kuhn-Katalysator wurden in 50 ml Methanol suspendiert und in der Parr-Hydrierapparatur bis zur Schwarzfärbung hydriert. Dann wurden 11,4 g (50 mMol) 1.3-Dinitro-2,5-dimethoxy-benzol (24) ^{11,5)} und 150 ml Methanol hinzugegeben und das Gemisch bei 4 - 5 at hydriert, bis die theoretische Wasserstoffmenge von 3,6 l (150 mMol bei 20°) aufgenommen war. Der Ansatz wurde über Celite abgesaugt und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Man erhielt ein dunkelrotes Öl, das in Benzol gelöst und an einer Säule Aluminiumoxid "neutral", 15 cm, 2,5 cm ϕ , chromatographiert wurde. Es wurde mit Benzol erschöpfend eluiert. Nach Eindampfen des Eluats blieb ein hellrot gefärbtes Öl zurück, das langsam zu einer Kristallmasse erstarrte. Die Ausbeute an diesem Rohprodukt, das ohne Reinigung weiterverarbeitet wurde, betrug 7,3 g (73,6 % d. Th.). Engte man die ersten Fraktionen des Eluates allein i. Vak. ein, so erhielt man ein Öl, das sofort zu orangefarbenen Kristallen von 28 erstarrte, die bei 86-88° (Schmp. Lit. ^{11,5)} : 87,5 - 89,5°) schmolzen. Im DC mit dem Fließmittel 1 war ein gelber Fleck mit hRf 44 sichtbar.

3-(3-Nitro-2,5-dimethoxy-anilino)-crotonsäure-äthylester (29) ¹¹⁾

7,3 g (37 mMol) Rohprodukt von 3-Nitro-2,5-dimethoxy-anilin (28), 4,8 g (37 mMol) Acetessigester, 0,1 g p-Toluolsulfonsäure und 100 ml Toluol wurden 8 Stdn. am Rückfluß mit zwischen Kühler und Rundkolben geschaltetem Wasserabscheider gekocht. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. eingedampft. Der Rückstand, eine halbfeste, braune Masse, wurde mit heißem Benzin extrahiert und der Extrakt eingedampft. Man erhielt 4,8 g (42 % d. Th.) 29 als orangefarbenes Pulver vom Schmp. 80-83° (Lit. ¹¹⁾ : 88-90°), das im DC mit dem Fließmittel 1 nach Besprühen

mit Natrium-Fluoreszein-Lösung im UV-Licht einen löschenden Fleck mit hRf 73 zeigte.

7-Nitro-4-hydroxy-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (30) ¹¹⁾

5 g (16 mMol) 3-(3-Nitro-5, 8-dimethoxy-anilino)-crotonsäure-äthylester (29) wurden in kleinen Anteilen in 25 ml siedendes Diphyll eingetragen und die Lösung 10 Min. am Sieden gehalten (Innentemp. 255°). Der Ansatz blieb über Nacht bei Raumtemp. stehen. Die ausgefallene Substanz wurde abfiltriert, mit Benzol gut gewaschen und getrocknet. Man erhielt in einer Ausbeute von 2,7 g (63,5 % d.Th.) ein hellbraunes, kristallines Pulver, das ab 240° (Zers.) schmolz. Eine Probe wurde in heißem Wasser gelöst, die Lösung nach Zusatz einer Spatelspitze Kohle aufgekocht und filtriert. Aus dem Filtrat schieden sich beim Erkalten feine, sternförmige Kristalle von 30 vom Schmp. 242-245° (Zers.) (Lit. ¹¹⁾ : 245-247°) ab. Im DC mit dem Fließmittel 2 war ein gelber Fleck mit hRf 39 zu erkennen.

7-Nitro-4, 5, 8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (31a)

Eine Mischung aus 5 g (19 mMol) 7-Nitro-4-hydroxy-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (30), 2,9 g (23 mMol) Dimethylsulfat und 20 ml Toluol wurden unter Rühren 3 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten hatte sich ein dunkles Öl abgesetzt. Das überstehende Toluol wurde abdekantiert und das Öl unter Rühren und Erwärmen in 60 ml Wasser gelöst. Nach Zusatz von 20 ml 35-proz. Natronlauge ließ man unter Rühren 4 Stdn. unter Rückfluß kochen. Dabei bildete sich ein roter Nieder-

schlag, der nach eintägigem Stehen abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Er wurde in Chloroform gelöst, die Lösung mit einer Spatelspitze Kohle aufgekocht und filtriert. Nach Eindampfen des Filtrats i. Vak. erhielt man 1,2 g (22,8 % d.Th.) eines gelben Pulvers, das im DC mit dem Fließmittel 1 einen gelben Fleck mit hRf 57 zeigte. Eine aus Aceton kristallisierte Probe lieferte 31a als feine, orangefarbene Kristallnadeln vom Schmp. 191-192°.

25,4 mg Substanz (in Acetonitril): 0,898 ml 0,1 n HClO₄
 $C_{13}H_{14}N_2O_5$ (278,27) Ber.: Äquiv.-Gew. 278,3
 Gef.: Äquiv.-Gew. 283

4-Chlor-7-nitro-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (31b)¹¹⁾

2,6 g (10 mMol) 7-Nitro-4-hydroxy-2,5-dimethoxy-2-methyl-chinolin (30) wurden mit 2 Tropfen Wasser und 25 g (0,16 Mol) Phosphoroxychlorid versetzt und die Mischung 2 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde die rote Lösung auf Eis gegossen und mit konz. Ammoniaklösung neutralisiert. Der flockige Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gut nachgewaschen. Nach dem Trocknen erhielt man 1,4 g (50,3 % d.Th.) 31b als braunes Pulver, das bei 153-155° (Lit.¹¹⁾ ; 154,5 - 155,5°) schmolz und im DC mit dem Fließmittel 3 einen gelben Fleck mit hRf 92 zeigte.

4-Chlor-7-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (32)

2,9 g (10 mMol) 4-Chlor-7-nitro-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (31b) wurden in 50 ml Methanol suspendiert und mit einer Lösung von

11,3 g (50 mMol) Zinn(II)-chlorid-dihydrat in 25 ml konz. Salzsäure versetzt. Augenblicklich trat Lösung unter Rotfärbung und Erwärmung ein. Der Ansatz wurde 15 Min. am Rückfluß gekocht und anschließend mit 50 ml Wasser versetzt. Nach dem Erkalten wurde die trübe Lösung nach und nach in 100 ml 8n Natronlauge eingerührt. Der dabei gebildete Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt ein hellgraues Pulver, das in Aceton gelöst wurde. Die Lösung wurde mit einer Spatelspitze Kohle kurz aufgekocht, filtriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Zurück blieb 32 als gelbes, kristallines Pulver in einer Ausbeute von 1,7 g (65,5 % d. Th.) mit dem Schmp. 169 - 170^o (Zers.). Im DC mit dem Fließmittel 3 war ein im UV-Licht gelbgrün fluoreszierender Fleck mit hRf 75 zu sehen.

25,3 mg Substanz (in Acetonitril):	0,979 ml 0.1 n HClO ₄
C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ (252,71)	Ber.: Äquiv.-Gew. 252,7
	Gef.: Äquiv.-Gew. 258,2

4-Chlor-7-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (38b)

2 g (8 mMol) 4-Chlor-7-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (32), 2,8 g (12 mMol) 1-Diäthylamino-4,4-diäthoxy-pentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurden im Ölbad erhitzt und 20 Min. bei 180^o gehalten. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in 10 ml Diglyme gelöst zu einer Lösung von 0,9 g (24 mMol) Natriumborhydrid in 10 ml Diglyme gegeben und 2 Tage lang auf dem Magnetrührer gerührt. Es entstand eine rotbraune Suspension, die nach Zusatz von 20 ml 18-proz. Salzsäure einige Stunden weitergerührt wurde. Anschließend wurde mit 10n Natron-

lauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt und dreimal mit je 20 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde nochmals in 18-proz. Salzsäure gelöst, die Lösung mit Natronlauge neutralisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase und Abdampfen des Chloroforms i. Vak. blieb ein rotes Öl zurück, das in Benzol gelöst und an einer Säule Aluminiumoxid "sauer", 5 cm, 1,5 cm ϕ , chromatographiert wurde. Nacheinander wurde mit Benzol, Aceton und Methanol eluiert. Die Fraktionen, die dem DC nach nur Endprodukt enthielten, wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Da der hellrote, ölige Rückstand noch Borat-Komplex enthielt, wurde er mit 2n Natronlauge versetzt und mit Cyclohexan extrahiert. Die vereinigten Cyclohexanextrakte wurden i. Vak. eingengt und auf eine kurze Säule Aluminiumoxid "neutral" gegeben. Es wurde mit Cyclohexan eluiert. Das Eluat ergab nach dem Eindampfen 38b als gelbes Öl in einer Ausbeute von 0,78 g (25 % d. Th.), das im DC mit dem Fließmittel 1 einen im UV-Licht gelbgrün fluoreszierenden Fleck mit hR_f 58 zeigte.

21,2 mg Substanz (in Acetonitril):

$C_{21}H_{32}ClN_3O_2$ (393,97)	1. Umschlagspunkt: 0,511 ml 0.1 n $HClO_4$
Ber. : Äquiv.-Gew.	197
Gef. : Äquiv.-Gew.	200
	2. Umschlagspunkt: 1,059 ml 0.1 n $HClO_4$
Ber. : Äquiv.-Gew.	394
Gef. : Äquiv.-Gew.	415

2,5-Dimethoxy-3-nitro-acetanilid (33) ¹¹⁾

9 g (44 mMol) Rohprodukt von 3-Nitro-2,5-dimethoxy-anilin (28) wurden mit 6 ml (65 mMol) Acetanhydrid versetzt. Die Mischung löste sich unter Erwärmen und erstarrte dann zu einer gelben Masse. Diese wurde in 50 ml Benzol gelöst und die Lösung 15 Min. am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgedampft und der Rückstand in Wasser suspendiert. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Bei der Kristallisation aus Ligroin fielen beigefarbene, glänzende Schuppen in einer Ausbeute von 8,8 g (81 % d. Th.) mit dem Schmp. 128 - 132° an. Eine aus Methanol kristallisierte Probe von 33 schmolz bei 135-136° (Lit. ¹¹⁾ : Schmp. 137-139°). Im DC mit dem Fließmittel 1 war im UV-Licht nach Besprühen mit Natrium-Fluoreszein-Lösung ein löschender Fleck mit hRf 37 zu erkennen.

3-(3-Acetamino-2,5-dimethoxy-anilino)-crotonsäure-äthylester (34) ¹¹⁾

1 g Kuhn-Katalysator wurde in 50 ml Methanol suspendiert und in einer Parr-Hydrierapparatur bis zur Schwarzfärbung hydriert. Es wurden 10 g (42 mMol) 3-Nitro-2,5-dimethoxy-acetanilid (33) und 150 ml Methanol zugesetzt und das Gemisch bei 5 at hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wurde. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert und das Filtrat, das sich zusehends dunkler färbte, i. Vak. eingedampft. Man erhielt ein dunkelbraunes Öl, das im DC mit dem Fließmittel 1 im UV-Licht nach Besprühen mit Natrium-Fluoreszein-Lösung einen löschen- den Fleck mit hRf 23 zeigte. Dieses ölige Rohprodukt von 3-Acetamino-2,5-dimethoxy-anilin und 6 g (46 mMol) Acetessigester wurden in 150 ml Benzol gelöst und die Lösung nach Zusatz von 100 mg p-Toluol-sulfonsäure 3 Stdn. am Wasserabscheider gekocht. Sie wurde heiß filtriert

und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der rote, ölige Rückstand erstarrte zu einer hellbraunen Masse. Diese wurde in 40 ml heißem Isopropanol gelöst. Über Nacht fiel aus der Lösung eine grau gefärbte, flockige Substanz aus. Sie wurde abgenutscht, mit Isopropanol gewaschen und getrocknet. Eine Kristallisation aus Ligroin erbrachte 34 als farbloses bis gelbstichiges, kristallines Pulver in einer Ausbeute von 6,3 g (47 % d. Th.) mit dem Schmp. 115-118° (Lit.¹¹⁾: Schmp. 120,5 - 122,5°). Im DC mit dem Fließmittel 1 war im UV-Licht nach Besprühen mit Natrium-Fluoreszein-Lösung ein löscher Fleck mit hRf 47 sichtbar.

7-Acetamino-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (35)¹¹⁾

6 g (18,6 mMol) 3-(3-Acetamino-2,5-dimethoxy-anilino)-crotonsäure-äthylester (34) wurden portionsweise in 20 ml siedendes Diphyll eingetragen. Die Lösung wurde 10 Min. am Sieden gehalten (Innentemp. 254°). Nach dem Abkühlen wurde mit dem gleichen Volumen Petroläther versetzt, um das Produkt vollständig auszufällen. Der flockige Niederschlag wurde abfiltriert, mit Benzol gründlich ausgewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 4,3 g eines hellbraun gefärbten Pulvers, das in 70 ml heißem Wasser gelöst wurde. Die Lösung wurde unter Zusatz einer Spatelspitze Kohle aufgekocht und filtriert. Aus dem sich abkühlenden Filtrat kristallisierten in einer Ausbeute von 4,2 g (82 % d. Th.) farblose, filzige Kristallnadeln von 35, die bei 258-262° unter Zersetzung (Lit.¹¹⁾: Schmp. 245-246°) schmolzen. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 13.

7-Acetamino-4.5.8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (36)

5,5 g (20 mMol) 7-Acetamino-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (35), 3,2 g (25 mMol) Dimethylsulfat und 50 ml Toluol wurden unter Rühren 5 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde das überstehende Toluol abgegossen und der zähe, dunkelgelbe Rückstand in warmem Wasser gelöst. Die Lösung wurde zur Entfernung von restlichem Toluol durch ein mit Wasser angefeuchtetes Filter filtriert und nach dem Abkühlen mit 50 ml 20-proz. Natronlauge versetzt. Es entstand ein gelber Niederschlag, der abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde. Nach dem Trocknen erhielt man 2,3 g (40 % d. Th.) eines farblosen, rotstichigen Pulvers, das im DC mit dem Fließmittel 1 im UV-Licht neben einem blau fluoreszierenden Hauptfleck mit R_f 25 zwei weitere gelbgrün fluoreszierende Flecke mit R_f 21 (37) und 57 zeigte. Es wurde als Rohprodukt zur Entacetylierung eingesetzt. Zur vollständigen Acetylierung wurde eine Substanzprobe mit Acetanhydrid und Eisessig 15 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt und die Lösung dann zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in heißem Benzol gelöst, die Lösung nach Zusatz einer Spatelspitze Kohle aufgeköcht und filtriert. Aus dem Filtrat kristallisierten beim Abkühlen hellgrüne, filzige Nadeln, die bei $159 - 161,5^\circ$ schmolzen. Sie wurden in Methylenchlorid gelöst und auf eine kurze Säule Aluminiumoxid "neutral" gegeben. Es wurde mit Methylenchlorid erschöpfend eluiert und das Eluat i. Vak. eingedampft. Man erhielt 36 als farbloses Pulver vom Schmp. $166,5 - 167,5^\circ$. Im DC mit dem Fließmittel 1 war ein im UV-Licht blau fluoreszierender Fleck mit R_f 25 zu sehen.

11,9 mg Substanz (in Eisessig): 0,409 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (290,33)	Ber. : Äquiv.-Gew.	290,3
	Gef. : Äquiv.-Gew.	291,1

7-Amino-4, 5, 8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (37)

a) Aus 7-Acetamino-4, 5, 8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (36) :

Das Rohprodukt von 7-Acetamino-4, 5, 8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (36) wurde in einer Mischung von 20 ml konz. Salzsäure mit 10 ml Wasser gelöst und 30 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt. Die Lösung wurde mit Eisstückchen versetzt, mit 20-proz. Natronlauge alkalisch gemacht und mit Benzol extrahiert. Die Benzolauszüge wurden mit Kohle aufgekocht, filtriert und i. Vak. auf 10 ml eingeeengt. Beim Erkalten bildeten sich blaßrosa gefärbte Kristalle von 36 in einer Ausbeute von 1 g (51 % d. Th.) mit dem Schmp. 206 - 208⁰. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich ein im UV-Licht gelbgrün fluoreszierender Fleck mit hRf 21.

21,8 mg Substanz (in Eisessig):	0,873 ml 0,1 n HClO ₄
C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ (248,29)	Ber.: Äquiv.-Gew. 248,3
	Gef.: Äquiv.-Gew. 249,9

b) Aus 7-Nitro-4, 5, 8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (31a) :

Dieselbe Verbindung erhielt man durch Hydrierung von 7-Nitro-4, 5, 8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (31a) in Aceton bei Normaldruck mit Raney-Nickel als Katalysator.

7-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-4.5.8-trimethoxy-2-methyl-
chinolin (38a)

Eine Mischung von 1 g (4 mMol) 7-Amino-4.5.8-trimethoxy-2-methylchinolin (37), 1,4 g (6,1 mMol) 1-Diäthylamino-4.4-diäthoxypentan und 50 mg Ammoniumchlorid wurde in einem Reagenzglas im Paraffinbad auf 175° erhitzt. Der Ansatz wurde unter Rühren mit einem Thermometer 10 Min. auf dieser Temp. gehalten und dann kurzzeitig auf 200° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das rote Öl in 100 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 50 mg Platinoxid bei 5 at in einer Parr-Hydrierapparatur über Nacht hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der ölige Rückstand mit 5 ml 18-proz. Salzsäure 10 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt. Die erkaltete Lösung wurde mit verd. Natronlauge alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in Cyclohexan gelöst und die Lösung an einer Säule Aluminiumoxid "neutral", 5 cm, 1,5 cm Ø, chromatographiert. Es wurde mit Cyclohexan, anschließend mit Benzol eluiert. Alle Fraktionen enthielten noch Ausgangsprodukt. Sie wurden vereinigt, eingengt und zu gleichen Teilen mit einer Pipette bandförmig auf zwei Dickschichtplatten aufgetragen. Die Platten wurden zweimal mit dem Fließmittel 7 bis zur Plattenfront und anschließend einmal mit dem Fließmittel 8 bis zur Substanzfront entwickelt. Die gelb gefärbten, im UV-Licht hellblau fluoreszierenden Substanzzonen wurden noch feucht mit einem Spatel abgehoben und mit Methanol digeriert. Die Filtrate wurden i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde zur Entfernung von restlichem Kieselgel in Äther aufgenommen. Die Lösung wurde filtriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Man erhielt 0,8 g (51 % d. Th.) 38a als blaßgelbes Öl, das im DC mit dem Fließmittel 1 einen gelbgrün fluoreszierenden Fleck mit R_f 47 zeigte.

25,1 mg Substanz (in Acetonitril) : 1,26 ml 0,1 n HClO_4

$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$ (389,54) Ber. : Äquiv. -Gew. 194,8

Gef. : Äquiv. -Gew. 199,1

5. Basisch alkylierte 6-Amino-chinoline mit tertiärer 6-Amino-Gruppe

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butyl-acetamino)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (40)

3,7 g (10 mMol) 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (39) ⁵⁶⁾ wurden in 5 ml Eisessig und 2,7 ml (30 mMol) Acetanhydrid gelöst und 1 Stde. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz unter Zugabe von Eis mit konz. Ammoniaklösung auf pH 9 gebracht und mit Benzol ausgeschüttelt. Die Benzolextrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt und auf eine Säule Aluminiumoxid "neutral", 8 cm, 1,5 cm Ø, gegeben. Es wurde mit Benzol eluiert. Das Eluat, das nach DC geringe Mengen Ausgangsprodukt enthielt, wurde i. Vak. eingedampft. Man erhielt 3 g (72 % d. Th.) hellrot gefärbtes, zähes Öl, das ohne weitere Reinigung zur Reduktion eingesetzt wurde.

Um ein analysenreines Produkt zu erhalten, wurde der Ansatz mit konz. Ammoniaklösung nacheinander auf pH 7, 8 und 9 gebracht und jeweils mit Cyclohexan und Benzol ausgeschüttelt. Die bei pH 8 gewonnenen Benzolfractionen und alle bei pH 9 erhaltenen Fraktionen wurden vereinigt, getrocknet, i. Vak. eingeengt und auf eine kurze Säule Aluminiumoxid "neutral" gegeben. Es wurde mit Benzol eluiert. Das Eluat ergab nach dem Eindampfen 40 als gelbes, zähes Öl. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 32; mit dem Fließmittel 6 war hRf 9.

15,1 mg Substanz (in Acetanhydrid):

$C_{24}H_{37}N_3O_3$	(415,58)	1. Umschlagspunkt: 0,372 ml 0,1 n $HClO_4$
		Ber.: Äquiv.-Gew. 415,6
		Gef.: Äquiv.-Gew. 406
		2. Umschlagspunkt: 0,735 ml 0,1 n $HClO_4$
		Ber.: Äquiv.-Gew. 207,8
		Gef.: Äquiv.-Gew. 205,5

6-[N-(4-Diäthylamino-1-methyl-butyl)-N-äthylamino]-5,8-dimethoxy-
2,4-dimethyl-chinolin (41)

Eine Lösung von 3 g (7,2 mMol) 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butyl-acetamino)-5,8-dimethoxy-2,4-dimethyl-chinolin (40) in 50 ml über Natrium getrocknetem Äther wurde zu einer Suspension von 270 mg (7,2 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml getrocknetem Äther getropft und unter Rühren 24 Stdn. am Rückfluß gekocht. Im DC waren zwei Flecke, jedoch kein Ausgangsprodukt mehr erkennbar. Der Ansatz wurde im Eisbad gekühlt und nacheinander mit 0,27 ml Wasser, 0,27 ml 15-proz. Natronlauge und 0,81 ml Wasser versetzt. Es wurde 20 Min. gerührt; dann wurde vom körnigen Niederschlag abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 ml 10-proz. Salzsäure aufgenommen und die Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Durch stufenweise Zugabe von konz. Ammoniaklösung wurde die salzsaure Lösung auf pH 7 und 8 und 9 gebracht und nacheinander mit Cyclohexan und Benzol ausgeschüttelt. Die bei pH 7 gewonnenen Benzolphasen und alle bei pH 8 erhaltenen organischen Phasen wurden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in Chloroform gelöst, mit einer

Pipette bandförmig auf eine Kieselgel-Dickschichtplatte aufgetragen. Nachdem die Startlinie getrocknet war, wurde das Chromatogramm zweimal mit dem Fließmittel 6 entwickelt: Die untere Zone kam dem 39 mit hRf 23 zu. Die obere, gelbe, im UV-Licht blau fluoreszierende, einheitliche Zone von 41 mit hRf 41 wurde noch feucht mit einem Spatel abgehoben und mit Benzol unter Zusatz von Diäthylamin digeriert. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand zur Entfernung von restlichem Kieselgel in Äther aufgenommen. Es wurde filtriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Man erhielt 41 als gelbes Öl in einer Ausbeute von 280 mg (9,7 % d. Th.). Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 51.

9,0 mg Substanz (in Acetonitril):

$C_{24}H_{39}N_3O_2$ (401,60) 1. Umschlagspunkt: 0,222 ml 0.1 n $HClO_4$

Ber. : Äquiv. -Gew. 401,6

Gef. : Äquiv. -Gew. 405,2

2. Umschlagspunkt: 0,457 ml 0.1 n $HClO_4$

Ber. : Äquiv. -Gew. 200,8

Gef. : Äquiv. -Gew. 196,8

6. 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäure-äthylester und daraus
hergestellte Verbindungen

(2,5-Dimethoxy-anilino)-methylen-malonsäure-diäthylester (43a)

Eine Mischung von 7,7 g (50 mMol) 2,5-Dimethoxy-anilin (42a)^{32,5)} und 10,8 g (50 mMol) Äthoxymethylen-malonsäure-diäthylester wurde im Ölbad auf 110° erwärmt und unter gelegentlichem Umrühren 1/2 Stde. auf dieser Temperatur gehalten. Danach war keine Blasenbildung durch Alkohol mehr zu beobachten. Es entstand ein dunkles Öl, das beim Erkalten zu einer grauweißen Kristallmasse erstarrte. Diese wurde in 500 ml heißem Benzin gelöst. Aus der Lösung kristallisierte in einer Ausbeute von 14,2 g (87,3 % d. Th.) 43a in farblosen Kristallnadeln mit dem Schmp. 74-76°. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht ein schwach blau fluoreszierender Fleck mit hRf 60.

$C_{16}H_{21}NO_6$ (323,35)

Ber.: C 59,43 %

H 6,54 %

Gef.: C 59,32 %

H 6,49 %

4-Hydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester (44a)

5 g (15,5 mMol) (2,5-Dimethoxy-anilino)-methylen-malonsäure-diäthylester (43a) wurden in kleinen Anteilen in 30 ml siedendes Diphyll eingetragen und die Lösung 1/2 Stde. am Rückfluß gekocht (Innentemp. 255°). Sie wurde nach dem Erkalten mit 20 ml Petroläther versetzt. Es schied sich ein honigfarbendes Öl ab, das beim Reiben mit einem Glasstab fest wurde. Das Pulver wurde abfiltriert, mit reichlich Petroläther und

einmal mit wenig Aceton gewaschen und in 200 ml heißem Aceton gelöst. Beim Abkühlen kristallisierte in einer Ausbeute von 2,2 g (51,4 % d.Th.) 44a in farblosen Kristallnadeln mit dem Schmp. 196-197⁰. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 19.

14,4 mg Substanz (in Acetanhydrid): 0,516 ml 0,1 n HClO₄

C ₁₄ H ₁₅ NO ₅ (277, 28)	Ber. : Äquiv. -Gew.	277, 3
	Gef. : Äquiv. -Gew.	278, 8

4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3) (45a)

1,4 g (5 mMol) 4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester (44a) wurden in 10 ml 1n Natronlauge und 10 ml Wasser suspendiert. Die Suspension wurde unter Rühren 2 Stdn. am Rückfluß gekocht. Es entstand eine rote Lösung. Sie wurde nach dem Erkalten mit 50 ml Wasser und 1n Salzsäure bis pH 4 versetzt. Die farblose, flockige Fällung wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Das bei 100⁰ getrocknete Produkt wurde aus 150 ml Methanol kristallisiert. Man erhielt 0,85 g (67,6 % d.Th.) 45a als sandfarbenes Kristallpulver vom Schmp. 255-257⁰ (Zers.). Im DC mit dem Fließmittel 4 zeigte sich im UV-Licht ein gelb fluoreszierender Fleck mit hRf 85.

14,8 mg Substanz (in Acetanhydrid): 0,616 ml 0,1 n HClO₄

C ₁₂ H ₁₁ NO ₅ (249, 23)	Ber. : Äquiv. -Gew.	249, 2
	Gef. : Äquiv. -Gew.	240, 1

(3-Nitro-2,5-dimethoxy-anilino)-methylen-malonsäure-diäthylester (43b)

Ein Gemisch von 6 g (30 mMol) 3-Nitro-2,5-dimethoxy-anilin (42b = 24)^{11,5)} und 6,5 g (30 mMol) Äthoxymethylen-malonsäure-diäthylester wurde 1 Stde. bei 130° im Ölbad unter gelegentlichem Umrühren gehalten. Beim Abkühlen erstarrte die ölige Mischung zu einer gelbrot gefärbten Masse. Sie wurde zweimal aus 70 ml absolutem Alkohol kristallisiert. Man erhielt 43b als gelbes, verfilztes Pulver in einer Ausbeute von 6,3 g (56,5 % d.Th.) und vom Schmp. 132-134°. Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 61.

$C_{16}H_{20}N_2O_8$	(368,35)	Ber.:	C	52,17 %	H	5,47 %
		Gef.:	C	52,98 %	H	5,53 %

7-Nitro-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester (44b)

3,7 g (10 mMol) (3-Nitro-2,5-dimethoxy-anilino)-methylen-malonsäure-diäthylester (43b) wurden in kleinen Anteilen in 40 ml siedendes Diäthyl eingetragen und 20 Min. am Rückfluß gekocht. Beim Erkalten setzte sich am Gefäßboden eine braunrote, puddingartige Masse ab. Zur vollständigen Abscheidung wurde mit 20 ml Petroläther versetzt. Durch Reiben mit einem Glasstab erhielt man ein festes Produkt. Es wurde abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Das gelbe Pulver wurde in 50 ml heißem Benzol gelöst. Beim Erkalten bildeten sich gelbe Kristallschuppen, die bei 226-227° schmolzen. Die Ausbeute an 44b betrug 2 g (61,8 % d.Th.). Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich ein gelber Fleck mit hRf 27.

9,6 mg Substanz (in Acetanhydrid): 0,294 ml 0,1 n $HClO_4$

$C_{14}H_{14}N_2O_7$	(322,28)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	322,3
		Gef.:	Äquiv.-Gew.	326,4

7-Nitro-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3) (45b)

1,5 g (4,7 mMol) 7-Nitro-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester (44b) wurden mit 15 ml 1n Natronlauge und 10 ml Wasser 3 Stdn. unter Rühren am Rückfluß gekocht. Die rote Suspension wurde nach dem Erkalten mit 50 ml Wasser verdünnt, filtriert und das Filtrat mit 1n Salzsäure auf pH 4 gebracht. Es entstand eine orangerote Fällung, die abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus 150 ml Methanol umgelöst wurde. Man erhielt 0,45 g (33 % d. Th.) 45b als orangerotes, verfilztes Kristallpulver, welches sich bis 360° nicht veränderte. Im DC mit dem Fließmittel 4 zeigte sich ein gelbbrauner Fleck mit hRf 84.

16,1 mg Substanz (in Acetanhydrid): 0,562 ml 0.1 n HClO₄

C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₇ (294,23)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	294,2
	Gef.:	Äquiv.-Gew.	286,3

(4-Chlor-2.5-dimethoxy-anilino)-methylen-malonsäure-diäthylester (43c)

6 g (32 mMol) 4-Chlor-2.5-dimethoxy-anilin (42c) ^{29,5)} und 7 g (32 mMol) Äthoxymethylen-malonsäure-diäthylester wurden im Ölbad auf 120° erhitzt und eine Stunde auf dieser Temperatur gehalten. Nach dem Erkalten wurde die entstandene graue Kristallmasse aus 15 ml absolutem Alkohol kristallisiert. Man erhielt 10,5 g grauviolette Kristalle mit dem Schmp. 109-111°. Sie wurden in 500 ml heißem Benzin unter Zusatz von 20 ml Benzol gelöst. Beim Erkalten kristallisierte aus der Lösung 43c in farblosen, graustichigen Nadelchen vom Schmp. 111-113°. Die Ausbeute betrug 9,3 g (81 % d. Th.). Im DC mit dem Fließmittel 1 zeigte sich im UV-Licht ein schwach blau fluoreszierender Fleck mit hRf 63.

$C_{16}H_{20}ClNO_6$	(357, 80)	Ber.:	C	53,70 %	H	5,63 %
		Gef.:	C	53,44 %	H	5,49 %

6-Chlor-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester (44c)

1 g (2,8 mMol) (4-Chlor-2.5-dimethoxy-anilino)-methylen-malonsäure-diäthylester (43c) wurde in 10 ml siedendes Diphyl eingetragen und die Lösung 10 Min. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurden 20 ml Petroläther hinzugefügt. Es fiel ein dunkles, schmieriges Produkt aus, das langsam fest wurde. Durch Kristallisation aus Benzol erhielt man 0,25 g (28,7 % d.Th.) lockeres, beigefarbenes Pulver, das bei 194-196° schmolz. Nochmalige Kristallisation einer Probe erhöhte den Schmp. von 44c auf 196-198°. Im DC mit dem Fließmittel 2 zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit hRf 31.

15,8 mg Substanz (in Acetanhydrid): 0,499 ml 0,1 n $HClO_4$

$C_{14}H_{14}ClNO_5$	(311, 73)	Ber.:	Äquiv.-Gew.	311,7
		Gef.:	Äquiv.-Gew.	316,5

6-Chlor-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3) (45c)

0,5 g (1,7 mMol) 6-Chlor-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(3)-äthylester 44c wurden in einer Mischung aus 10 ml 1n Natronlauge und 10 ml Wasser suspendiert und die Suspension 3 Stdn. unter Rühren am Rückfluß gekocht. Sie wurde nach dem Erkalten mit Wasser verdünnt, filtriert und das Filtrat mit 1n Salzsäure bis pH 4 versetzt. Es entstand eine flockige, hellgrüne Fällung, die abgenutscht, mit Wasser

gewaschen und aus 160 ml heißem Methanol umgelöst wurde. Beim Erkalten erhielt man in einer Ausbeute von 0,2 g (44 % d.Th.) 45c in farblosen, verfilzten Nadelchen, die ab 274° (Zers.) schmolzen. Im DC mit dem Fließmittel 4 zeigte sich ein gelb fluoreszierender Fleck mit R_f 92.

16,0 mg Substanz (in Acetanhydrid): 0,580 ml 0.1 n HClO_4

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_5$	(283,68)	Ber. : Äquiv. -Gew.	283,7
		Gef. : Äquiv. -Gew.	276

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ALBERT, A.,
Chemie der Heterocyclen,
Verlag Chemie GmbH., Weinheim/Bergstr. 1962
- 2) ALBERT, A., J.N. PHILLIPS,
J. chem. Soc. (London) 1956, 1295
- 3) ANDERSAG, H.,
Chem. Ber. 81, 499 (1948)
- 4) BACHARACH, G., A.A. HAUT, L. CAROLINE,
Rec. trav. chim. 52, 413 (1933)
- 5) BARNICKEL, H.,
Dissertation, Erlangen 1968
- 6) BEYER, C.,
J. prakt. Chem. 33, 393 (1886)
- 7) BLANCHARD, K.C.,
A Hypothesis for the Mechanism of 8-Aminoquinolines,
in: F.Y. Wiselogle, A Survey of Antimalarial Drugs
1941-1945, S.129, J.W. Edwards, Ann Arbor, Michigan, 1946
- 8) BORSBACH, E.,
Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 431 (1930)
- 9) BOWLE, R.A. und Mitarbeiter,
Nature (London) 214, 1349 (1967)
- 10) BRADSHER, C.K.,
Aromatic Cyclodehydration, in: Chem. Reviews 38, 447 (1946)
- 11) BURGER, A., G.T. FITCHETT,
J. Amer. chem. Soc. 75, 1359 (1953)

- 12) BÜCHI, J., L. RAGAZ, R. LIEBERHERR,
Helv. chim. Acta 32, 2310 (1949),
ref. C.A. 44, 3996 i (1950)
- 13) CHELINTSEV, G.V., B.M. DUBININ,
J. Gen. Chem. (USSR) 10, 1395 (1940),
ref. C.A. 35, 3642¹ (1941)
- 14) CLAUS, A., G. HARTMANN,
J. prakt. Chem. 53, 206 (1896)
- 15) CLAUS, A., T. KRAMER,
Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 1243 (1885)
- 16) COMBES, A.,
Bull. Soc. chim. France 49, 89 (1888)
- 17) COATNEY, G.R., W.C. COOPER, N.B. EDDY, J. GREENBERG,
Survey of Antimalarial Agents, Public Health Monograph No. 9,
Public Health Serv. Publ. No. 193, U.S. Governm. Print Off.,
Washington 1953
a) S. 47
- 18) CONRAD, M., L. LIMPACH,
Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 944 (1887)
- 19) CURD, F.H.S., F.L. ROSE,
J. chem. Soc. (London) 1946, 729
- 20) DRAKE, N.L., Y.T. PRATT,
J. Amer. chem. Soc. 73, 544 (1951)
- 21) EHRHART, G., R. RUSCHIG,
Arzneimittel, Entwicklung Wirkung Darstellung,
Bd. 5, Chemotherapeutica, 2. Aufl.,
Verlag Chemie GmbH., Weinheim/Bergstr. 1972
- 22) ELDERFIELD, R.C.,
Heterocyclic Compounds, Vol. IV,
John Wiley and Sons, New York 1952

- 23) ELDERFIELD, R.C. und Mitarbeiter,
J. Amer. chem. Soc. 68, 1584 (1946)
- 24) ELSLAGER, E.F., M.P. HUTT, L.M. WERBEL,
J. heterocycl. Chem. 6, 99 (1969)
- 25) FINK, E., P. NICKEL, O. DANN,
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 20, 1775 (1970)
- 26) FOLKERS, K., T.H. PORTER, F.S. SKELTON,
J. med. Chem. 14, 1029 (1971), 15, 34 (1972)
- 27) FOURNEAU, E., J. TREFOUEL, J. TREFOUEL, D. BOVET,
G. BENOIT,
Ann. Inst. Pasteur 46, 514 (1931)
- 28) FRISCH, K.C., M.T. BOGERT,
J. org. Chemistry 8, 331 (1943)
- 29) GENERAL ANILINE WORKS INC.,
Amer. Pat. 1919580 v. 10.10.1930,
ref. C. 1934 I, 463
- 30) GOULD, R.G., W.A. JACOBS,
J. Amer. chem. Soc. 61, 2890 (1939)
- 31) GREENBERG, J., D.J. TAYLOR, E.S. JOSEPHSON,
J. infect. Diseases 88, 163 (1951)
- 32) GULLAND, J.M., R. ROBINSON, J. THORNLEY, S. THORNLEY,
J. chem. Soc. (London) 1929, 2924,
ref. C. 1930 I, 1305
- 33) HETTCHE, H.,
Dissertation, Erlangen 1972
- 34) HÖLZEL, W.-R.,
Dissertation, Erlangen 1971

- 35) HÖRMANN, H.,
Angew. Chem. 68, 601 (1956)
- 36) ING, H.R.,
The Pharmacology of Homologues Series,
in: E. Jucker, Fortschritte der Arzneimittelforschung,
Vol. 7, 305 (1964)
- 37) JOSEPHSON, E.S., J. GREENBERG, D.J. TAYLOR, H.L. BAMI,
J. Pharmacol. exp. Therapeut. 103, 7 (1951)
- 38) JOSEPHSON, E.S., D.J. TAYLOR, J. GREENBERG, A.P. RAY,
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 76, 700 (1951)
- 39) KATRITZKY, A.R., J.M. LAGOWSKI,
Advances in Heterocyclic Chemistry 1, 311,
Academic Press, New York 1963
- 40) KAUFMANN, A., H. DECKER,
Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 3648 (1906)
- 41) KAUFMANN, A., H. HÜSSY,
Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 1735 (1908)
- 42) KIKUTH, W.,
Dtsch. med. Wschr. 79, 1401 (1954)
- 43) KNÜTTGEN, H.J.,
Dtsch. med. Wschr. 93, 1569 (1968)
- 44) KOENIGS, W., A. MENGEL,
Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 1326 (1904)
- 45) KREUTZKAMP, N., H. MEERWEIN, R. STROH,
Reaktivität und Umwandlung von Chlor-, Brom- und Jod-
verbindungen, in: Houben-Weyl, Methoden der organischen
Chemie, 4. Aufl., 5/4, 679, G. Thieme-Verlag,
Stuttgart 1957

- 46) LANDQUIST, J.K.,
J. chem. Soc. (London) 1951, 1038
- 47) LESHER, G.Y., E.F. FROELICH, M.D. GRUETT, J.H. BAILEY,
R.P. BRUNDAGE,
J. med. pharm. Chem. 5, 1063 (1962)
- 48) LUTHY, N.G., F.W. BERGSTROM, H.S. MOSHER,
J. Amer. chem. Soc. 71, 1109 (1949)
- 49) MAGIDSON, O.J., A.M. GRIGOROWSKY,
Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 396 (1936)
- 50) MARCKWALD, W., C. SCHMIDT,
Liebigs Ann. Chem. 274, 367 (1893)
- 51) MASON, S.F.,
J. chem. Soc. (London) 1957, 4874
- 52) MASON, S.F.,
J. chem. Soc. (London) 1958, 674
- 53) McCORKINDALE, N.J.,
Tetrahedron (London) 14, 223 (1961)
- 54) MÖLLER, F.,
Amine durch Spaltung, in: Houben-Weyl,
Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., 11/1, 926,
G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1957
- 55) MÜNCH, U.,
Dissertation, Erlangen 1972
- 56) NICKEL, P.,
Habilitationsschrift, Erlangen 1969
- 57) NICKEL, P.,
Pharmaz. Ztg. 113, 1609 (1968)

- 58) NICKEL, P.,
Privatmitteilung
- 59) NYSTROM, R.F., W.G. BROWN,
J. Amer. chem. Soc. 70, 3738 (1948)
- 60) OCHIAI, E., M. KATAYANAGI, T. OKAMOTO,
J. pharm. Soc. Japan 66, 12-13 (1946),
ref. C.A. 45, 6638 c (1951)
- 61) OCHIAI, E., M. SHIMIZU,
J. pharm. Soc. Japan 63, 398 (1943),
ref. C.A. 44, 3503 a (1950)
- 62) ORG. SYNTHESSES,
26, 45 (1947)
- 63) PAULUS, H.,
Dissertation, Erlangen 1972
- 64) PETERS, W.,
Chemotherapy and Drug Resistance in Malaria,
Academic Press, London and New York 1970
- 65) PINDER, R.M.,
Antimalarials, in: A. Burger, Medicinal Chemistry,
3. Aufl., Wiley Interscience, New York - London -
Sydney - Toronto 1970
- 66) PRATT, M.G., S. ARCHER,
J. Amer. chem. Soc. 70, 4065 (1948)
- 67) PRATT, Y.T., N.L. DRAKE,
J. Amer. chem. Soc. 77, 37 (1955)
- 68) PREIßINGER, L.,
Dissertation, Erlangen 1970
- 69) PRICE, C.C., B.H. VELZEN, D.B. GUTHRIE,
J. org. Chemistry 12, 203 (1947)

- 70) PRICE, C.C., R.M. ROBERTS,
J. Amer. chem. Soc. 68, 1204 (1946)
- 71) PROFFT, E., G. BUCHMANN,
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 10, 181 (1960)
- 72) RIEGEL, B. und Mitarbeiter,
J. Amer. chem. Soc. 68, 1264 (1946)
- 73) ROBERTS, E., E.E. TURNER,
J. chem. Soc. (London) 1927, 1832
- 74) ROLLO, I.M.,
Drugs used in the Chemotherapy of Malaria,
in: L.S. Goodman and A. Gilman, The Pharmacological
Basis of Therapeutics, 4. Aufl.,
The Mac Millan Company, New York 1970
- 75) SCHIFF, H.,
Liebigs Ann. Chem. 131, 112 (1864)
- 76) SCHÖNHÖFER, F.,
Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 274, 1 (1942)
- 77) SCHÖNHÖFER, F.,
Naturforsch. Med. Dtschl. 1939-1946, 43, 40
- 78) SCHÖNHÖFER, F., W. SCHULEMANN,
a) Belg. Pat. 614.245, Dtsch. Bundes-Pat. 1.186.861
v. 7.10.1965, ref. C.A. 58, 3405 f (1963)
b) Franz. Pat. M 2433, ref. C.A. 61, 13290 h (1964)
- 79) SCHRIMPL, L.,
Dissertation, Erlangen 1968
- 80) SCHRÖTER, G.R.,
Amine durch Reduktion, in: Houben-Weyl, Methoden der
organischen Chemie, 4. Aufl., 11/1, a) 341, b) 576,
G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1957

- 81) SCHULEMANN, W., F. SCHÖNHÖFER, A. WINGLER,
Dtsch. Reichs-Pat. 486.079 vom 2.12.1929,
ref. C. 1930 I, 1006
- 82) SHIHO, D.,
J. chem. Soc. (Japan) 65, 135 (1944),
ref. C.A. 41, 3799i (1947)
- 83) SMITH, C.C.,
J. Pharmacol. exp. Therapeut. 116, 67 (1956)
- 84) SPENCER, C.F. und Mitarbeiter,
J. med. Chem. 9, 934 (1966)
- 85) SPIEGELBERGER, G.,
Amine durch Austauschreaktionen, in: Houben-Weyl,
Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., 11/1, 24,
G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1957
- 86) STAHL, E.,
Dünnschichtchromatographie, ein Laboratoriumshandbuch,
2. Aufl., Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York
1967
- 87) STEUDING, W.,
• Privatmitteilung
- 88) SURREY, A.R., R.A. CUTLER,
J. Amer. chem. Soc. 73, 2623 (1951)
- 89) SYNDER, H.R., H.E. FREIER, P. KOVACIC, E.M. VAN HEYNINGEN,
J. Amer. chem. Soc. 69, 371 (1947)
- 90) THOMPSON, P.E., L.M. WERBEL,
Antimalarial Agents, Chemistry and Pharmacology,
Academic Press, New York and London 1972
- 91) TUCKER, G.T., J.L. IRVIN,
J. Amer. chem. Soc. 73, 1923 (1951)

- 92) UEHLEKE, H.,
Biologische Oxidation und Reduktion am Stickstoff aromatischer Amino- und Nitroderivate und ihre Folgen für den Organismus, in: E. Jucker, Fortschritte der Arzneimittelforschung, Vol. 8, 195 (1965)
- 93) UEHLEKE, H.,
Stoffwechsel von Arzneimitteln als Ursache von Wirkungen, Nebenwirkungen und Toxizität, in: E. Jucker, Fortschritte der Arzneimittelforschung, Vol. 15, 147 (1971)
- 94) WHO Chronicle
25, 498 (1971)
- 95) WHO Technical Report Series
a) No. 467 (1971)
b) No. 226 (1961), No. 375 (1967)
- 96) WISELOGLE, F. Y.,
A Survey of Antimalarial Drugs 1941-1945,
J. W. Edwards, Ann Arbor, Michigan, 1946
- 97) WOLFF, A.,
Dissertation, Erlangen 1973
- 98) WRIGHT, G. C. und Mitarbeiter,
J. med. Chem. 14, 1060 (1971)
- 99) ZIMMERMANN, R.,
Dissertation, Erlangen 1971
-

LEBENS LAUF

Am 7. Januar 1943 wurde ich, Heinz-Rüdiger Seidel, als erstes von fünf Kindern des Studienrats Aloysius Seidel und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Pliszka, in Königsberg/Pr. geboren. Infolge der Kriegsereignisse gelangten meine Eltern nach Worpswede bei Bremen, wo ich Ostern 1949 eingeschult wurde. Im Herbst des gleichen Jahres wechselte ich auf die Volksschule nach Bremen über. Von Ostern 1955 bis zum Bestehen der Reifeprüfung im März 1962 besuchte ich das Alte Gymnasium in Bremen. Meine Lehrzeit als Apothekerpraktikant absolvierte ich bei Herrn Apotheker H.D. Bethge in der Bismarck-Apotheke, Bremen, in der ich auch nach der Pharmazeutischen Vorprüfung, die ich im März 1964 in Bremen ablegte, tätig war. Zum Wintersemester 1964/65 nahm ich das Studium der Pharmazie an der Universität Erlangen-Nürnberg auf, das ich im März 1968 mit der Pharmazeutischen Staatsprüfung abschloß. Das anschließende Kandidatenjahr verbrachte ich je zur Hälfte in der Stadt-Apotheke in Werdohl bei Herrn Apotheker H. Biehl und in der Kosmos-Apotheke in Bremen bei Herrn Apotheker J. Heinbokel. Nach der Approbation, die ich im Mai 1969 erhielt, war ich als Apotheker in der Bloherfelder Apotheke in Oldenburg i.O. bei Herrn Apotheker H. Stein beschäftigt. Seit November 1969 arbeite ich als Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft im Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg unter der Leitung von Herrn Professor Dr. O. Dann. Seit April 1971 bin ich mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle betraut.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990